



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

**QUISTES DEL RAJE MEDIO DEL PENE: ESTUDIO CLÍNICO,
HISTOPATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO**

**Tesis presentada por la licenciada D^a Loreto Carrasco Santos y dirigida por el Prof. Luis
Requena Caballero, para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Interna

D. Luis Requena Caballero, Catedrático de Dermatología del Departamento de
Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

CERTIFICA:

Que **D^a Loreto Carrasco Santos** ha realizado bajo mi dirección el trabajo

**“QUISTES DEL RAPE MEDIO DEL PENE: ESTUDIO CLÍNICO,
HISTOPATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO”,**

estudio que a mi juicio reúne las condiciones para optar al Grado de Doctor.

Para que así conste, firmo el presente certificado en Madrid a 1 de Diciembre del año
dos mil dieciséis.

Vº Bº Director de la Tesis Doctoral

Prof. Luis Requena Caballero

Catedrático de Dermatología

Departamento de Medicina, Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

1. DEDICATORIA

1. DEDICATORIA

A mis padres, mi gran ejemplo.

A Joaquín, el amor de mi vida.

A mi hijo, mi tesoro.

2. AGRADECIMIENTOS

2. AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Luis Requena Caballero por TODO

A la Dra. Dña. Maria del Carmen Fariña Sabarís y Dra. Dña. Lucía Martín Moreno por ser como quiero ser.

A la Dra. Dña. Yosmar Pérez González por su ayuda incondicional.

A la Dra. Dña Lucía Prieto Torres por su rápida respuesta.

A la Dra. Victoria Alegría por ser una explosión de energía positiva.

A la Dra. Mar Llamas Velasco por sus consejos.

Al Dr. D. Rafael Fernández –Valencia por corregir la Embriología.

A la Dra. Dña. Carmen González-Enguita por hablarme de la Dra. González –Peramato y a la Dra. Dña. M^a Pilar González-Peramato Gutiérrez por presentarme al GATA3.

A Dña. Macarena González Carrasco por sus dibujos.

Al Servicio de Dermatología de la FJD por ser mi segunda familia.

A los técnicos de Anatomía Patológica de la FJD por sus tinciones.

A D. Ignacio Mahillo Fernández por el análisis estadístico.

A los doctores D. Sebastián Ortiz Reina, D. José Luis Rodríguez Peralto, D. Jesús Cuevas, Dña. María Pérez Beato y Dña. Isabel Colmenero por proporcionarme casos para este estudio.

A la Dra. Dña Elena Macías del Toro por su sabiduría tecnológica.

A la Dra. Dña. Amparo Santos Cortés por enseñarme a ser médico.

A la Familia Carrasco Santos por quererme como soy.

3. ÍNDICE

3. ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	10
OBJETIVOS	45
MATERIAL Y MÉTODOS	47
RESULTADOS	54
DISCUSIÓN	103
CONCLUSIONES	117
BIBLIOGRAFÍA	120

4. INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

Los quistes del rafe medio (de aquí en adelante denominados abreviadamente QRM) son quistes revestidos por una pared epitelial que se localizan a lo largo del rafe medio anogenital, que es la línea de unión de las dos unidades simétricas que conforman el origen embrionario del aparato genital masculino. Otros nombres con los que se conocen estos QRM son quistes mucosos del pene, quistes génito-perineales del rafe medio^{1,2}, quistes mucoides^{3,4}, quistes parauretrales o quistes uretroides⁵. Por otro lado, lesiones descritas como hidrocistoma, hidrocistoadenoma, cistoadenoma apocrino⁶⁻¹² o mucinoso de la región genital, probablemente corresponden también a QRM. Cuando la lesión se desarrolla en el borde del meato urinario se denomina quiste parameatal¹³⁻¹⁷. Actualmente se sabe que todos estos quistes comparten las mismas características clínicas e histopatológicas, por lo que todos ellos se deberían agrupar dentro de la categoría general de QRM^{18,19}. En la actualidad el término más empleado es el QRM^{18,19}, aunque todos estos quistes se incluyen dentro de la categoría general de quistes genitales¹⁸.

Nuestro interés en esta entidad se debe a que se trata de una patología congénita muy poco referida en los tratados de Dermatología Pediátrica y a su baja incidencia¹⁴, considerándose una anomalía del desarrollo embriológico de los genitales masculinos

Creemos que a pesar de la infrecuente aparición de los QRM en la edad infantil, es importante que tanto los dermatólogos, como los pediatras y los cirujanos pediátricos estén familiarizados con estas lesiones²¹, para poder informar de forma adecuada a los padres de los niños afectados, aliviar su preocupación y ansiedad, y planificar un tratamiento correcto.

Desde el punto de vista histogenético, nuestro interés se centra fundamentalmente en tratar de dilucidar la naturaleza del epitelio que reviste estos quistes.

EMBRIOLOGÍA

La mayoría de los componentes del aparato urogenital derivan del mesodermo intermedio, que forma el conducto mesonéfrico. Los conductos genitales masculinos, que transportarán en el adulto las células germinales, tienen su origen en el desarrollo del mesonefros durante las semanas 4ª a 8ª de gestación. Estas estructuras mesonéfricas se localizan en la cavidad celómica a cada lado del intestino primitivo, en donde forman una prominencia (cuerpo de Wolff), que junto a la gónada (cresta genital) darán lugar a la formación de la cresta urogenital. La cresta urogenital está compuesta, por lo tanto, por el mesonefros y la gónada. Gónada y mesonefros están revestidos por el epitelio celómico que procede de la hoja esplácnica del mesodermo lateral.

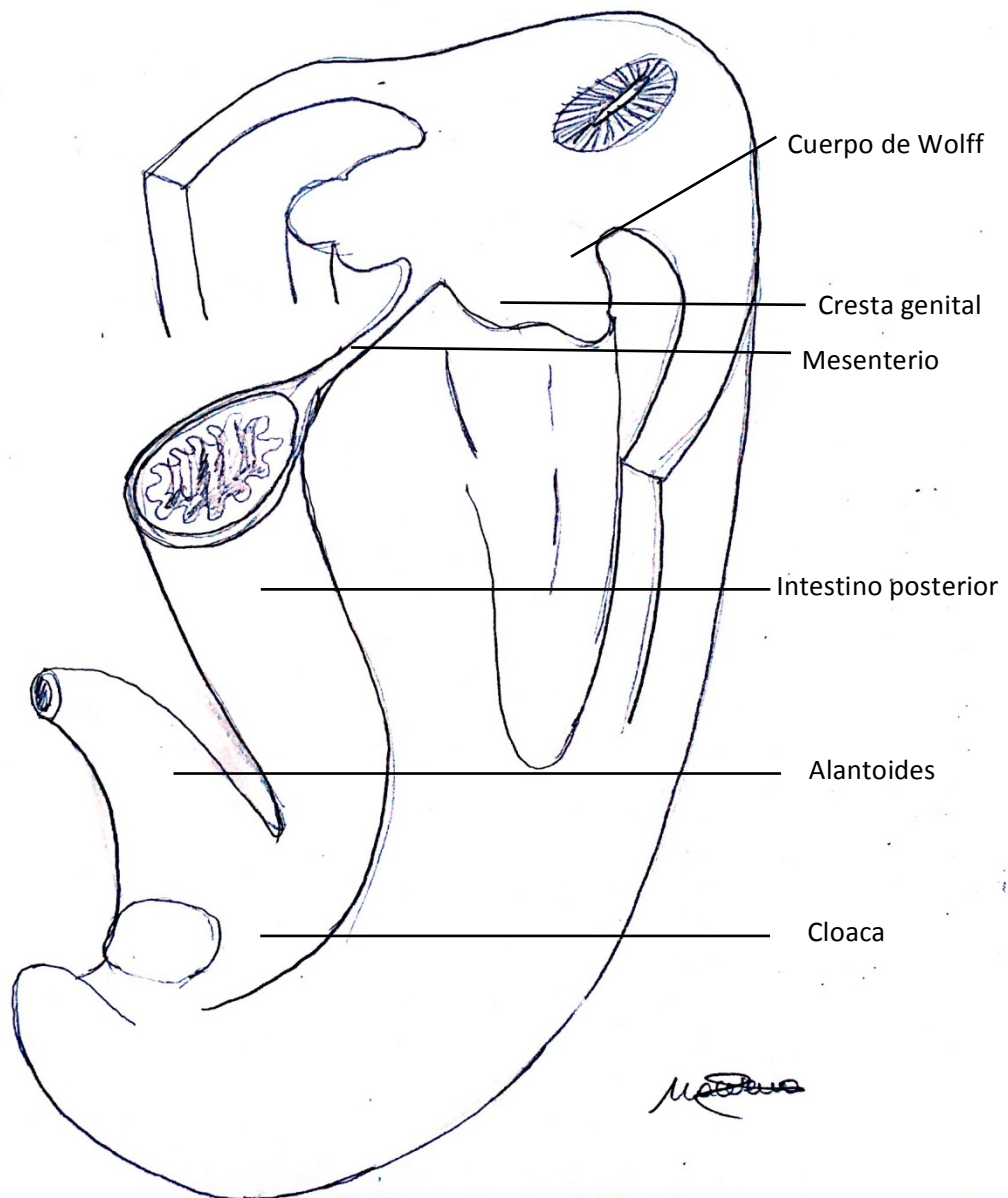


Fig.1

Inicialmente, existe un conducto caudal común, la cloaca y una sola membrana, la membrana cloacal, en la porción caudal del intestino posterior. En el embrión humano de 4 semanas, el mesodermo del saco vitelino situado entre la vesícula alantoides y el intestino posterior, crece en dirección caudal para dar lugar a la formación del tabique uorrectal, que dividirá completamente, hacia el final de la octava semana, la cavidad cloacal en dos regiones con significado morfológico y funcional diferente, una anterior y otra posterior al tabique.

La porción anterior es el seno urogenital primitivo, mientras que la porción posterior da lugar al conducto anorrectal. Al comienzo de la undécima semana, en el seno urogenital primitivo se distingue una zona urinaria (superior) y una zona genital (inferior). Esta última región, en estos estadios, se encuentra en comunicación con la cavidad amniótica y es la frontera entre el epitelio del ectodermo, que dará lugar a la epidermis de esta zona, y el epitelio del endodermo que formará el urotelio.

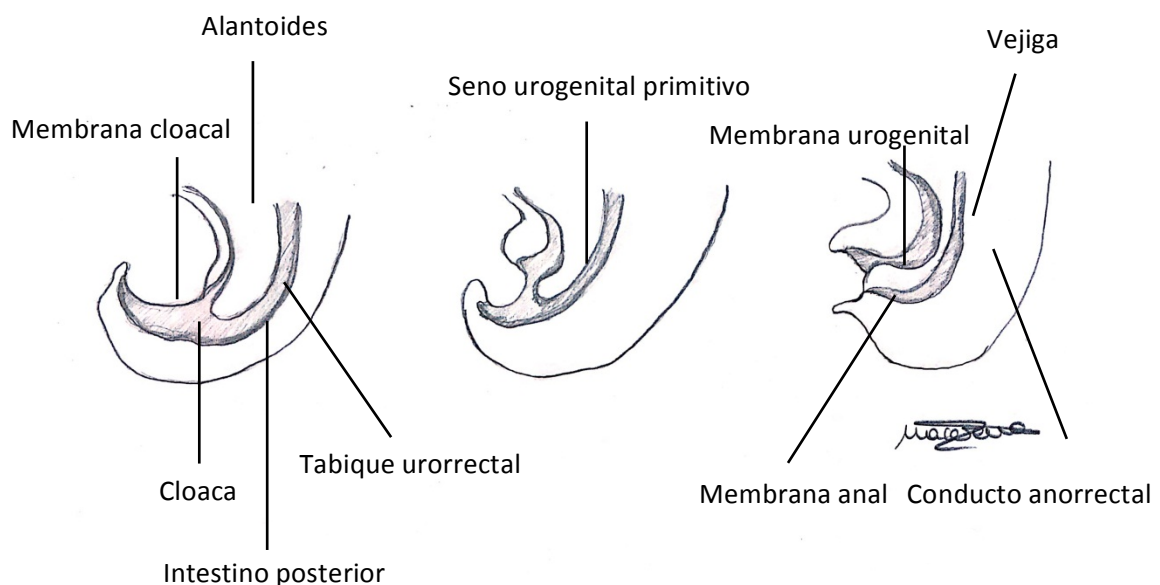


Fig. 2

La cloaca inicialmente no se comunica con la cavidad amniótica, al estar ocluido su orificio por la membrana cloacal. Con la llegada del tabique urorectal esta membrana se dividirá en dos partes, membrana urogenital (anterior) y membrana anal (posterior). Al comienzo de la 9ª semana estas dos membranas desaparecen y abren la comunicación con la cavidad amniótica. En el posterior desarrollo del seno urogenital, los uréteres se separan de los conductos mesonéfricos de Wolff, desplazándose hacia arriba por el ascenso renal. Los conductos mesonéfricos entran en la uretra prostática formando los conductos eyaculadores. El trigono vesical es de origen mesonéfrico, el resto es de origen endodérmico, aunque el epitelio del trigono estará definitivamente cubierto por el endodermo.

El desarrollo del embrión es idéntico para ambos sexos hasta aproximadamente los 40 días de la gestación. El embrión presenta durante ese período una gónada indiferenciada. Las principales estructuras del sistema genital indiferenciado son los conductos de Wolff y de Müller y el seno urogenital. La gónada indiferenciada aparece hacia la quinta o sexta semana del desarrollo embrionario. Hasta el final de la sexta semana el aparato genitourinario se desarrolla de forma similar en ambos sexos, pero a partir de la séptima semana, por la influencia del gen *SRY* (Yp11) en el cromosoma Y, que codifica el factor determinante de la diferenciación testicular, la gónada desarrolla el testículo en los varones. Varios genes actúan en cascada en los varones, y la expresión de *SRY* determina a su vez el aumento de expresión de *SOX9* (involucrado en la formación de células de Sertoli a partir del epitelio celómico), que a su vez activa la expresión de *SF1* (factor esteroideogénico).

De modo similar, los conductos genitales, tras pasar por una fase sin determinación sexual específica, debido a la secreción temprana de testosterona que las células mesenquimales de Leydig, producen primero, y por la acción de la sustancia inhibidora antimüllerina segregada por las células de Sertoli, desarrollan después los conductos genitales masculinos. Si la gónada empieza a transformarse en un testículo, los conductos mesonéfricos de Wolff, por efecto de las hormonas secretadas por el testículo fetal, comienzan a diferenciarse en el sistema masculino de conductos formando el epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales y los conductos eyaculadores. A su vez, los conductos de Müller o paramesonéfricos empiezan a involucionar, dejando como restos la hidátide o apéndice del testículo y el utrículo prostático. Durante la séptima semana del embarazo, la gónada empieza a asumir características de testículo u ovario. La aparición del testículo depende básicamente del cromosoma Y, que induce la diferenciación de la gónada indiferenciada a testículo. Por lo tanto, para que se produzca el desarrollo de las características masculinas, es necesaria la presencia del testículo y la acción de sus hormonas.

La diferenciación masculina de los órganos genitales externos está determinada también por los andrógenos del testículo fetal y por la expresión de la enzima 5-alfa-reductasa. Alrededor de la décima semana de desarrollo embrionario y de forma progresiva se formarán los genitales externos del sistema genital masculino: pene, bolsas testiculares, escroto y uretra. Los genitales externos derivan de tres estructuras primitivas: el tubérculo genital, los pliegues uretrales y las eminencias o prominencias genitales que rodean a la membrana urogenital.

El tubérculo genital durante el tercer mes se alarga tirando de los pliegues uretrales hacia adelante, de modo que forman las paredes laterales del surco uretral. Éste se extiende a través de la cara caudal del tubérculo genital, cuyo alargamiento forma el falo o pene. Al final del tercer mes los pliegues uretrales se fusionan para formar la uretra peneana, las prominencias genitales en el varón pasan a denominarse escrotales y formarán las bolsas testiculares, que recibirán a los testículos al comienzo del octavo mes. El surco uretral de origen endodérmico se alarga paralelamente al crecimiento del pene y recibe el nombre de placa uretral.

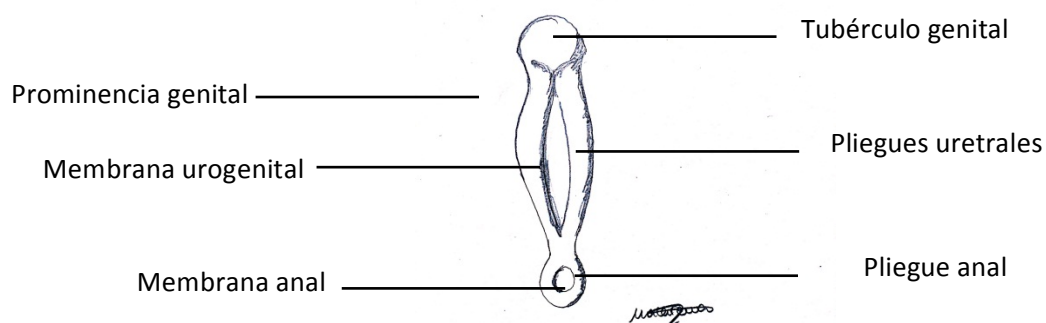


Fig. 3

La uretra se forma alrededor del tercer mes, creciendo como resultado de la fusión de los pliegues uretrales y envolviendo el surco uretral. Su porción más distal se desarrolla durante el cuarto mes a partir de un grupo de células de origen ectodérmico en la punta del glande. Estas células se canalizarán para conectar con el resto de la uretra²³. El rafe medio representa, por tanto, en el período postnatal el vestigio del cierre ventral de la uretra peneana¹².

La luz de la uretra masculina muestra en su porción cavernosa un número de evaginaciones en forma de dedos de guante irregulares, poco profundas o superficiales denominadas las lagunas de Morgagni. Algunas de estas lagunas se continúan por glándulas túbulo-alveolares ramificadas llamadas glándulas periuretrales de Littre. Éstas pueden extenderse más profundamente en el estroma circundante e incluso penetrar dentro del cuerpo esponjoso²⁴. Sin embargo, algunos autores como Hirsch y Herbut defienden que las glándulas periuretrales aparecen separadamente y no se encuentran conectadas con las lagunas^{25,26}. En algunos casos el epitelio de las glándulas de Littre es esencialmente similar al de la mucosa uretral. Sin embargo, frecuentemente contiene numerosos nidos circunscritos intraepiteliales de células claras que segregan moco. Además, algunos de los ductos forman ramas con múltiples acinos delimitados por células mucosas cuboidales. Estas glándulas se llegan a activar durante la excitación sexual preliminar y producen una secreción lubricante, mucosa, clara y pre-coital²⁷. Estas pequeñas glándulas mucosas y submucosas adquieren gran importancia en las infecciones uretrales, que constituyen las denominadas littritis. Los organismos que alcanzan la entrada de los acini pueden formar focos de infección resistente a los tratamientos antibióticos²⁸. Las glándulas periuretrales de Littre, cuando se encuentran en una localización ectópica, pueden originar también quistes mucoides³. Considerando la profundidad a la que las glándulas periuretrales pueden penetrar dentro del cuerpo esponjoso, no es sorprendente que durante el desarrollo fetal algunas puedan independizarse de la uretra y queden atrapadas en localizaciones aberrantes²⁹⁻³¹.

INCIDENCIA

Los QRM del pene fueron descritos originalmente en 1895 por Mermet¹⁶, que publicó la primera descripción extensa y detallada de estas lesiones. Se trata de una lesión cutánea benigna que puede localizarse en cualquier punto del trayecto del rafe medio, que abarca desde la zona ventral del glande, alrededor del meato, extendiéndose por la cara ventral del pene, el rafe escrotal y el rafe perineal, hasta la zona perianal^{3,32,33}. Estos quistes son más frecuentes en la región ventral del pene y en las proximidades del glande³⁴⁻³⁶.

Los QRM son lesiones congénitas poco habituales en la práctica clínica diaria, siendo infrecuente su diagnóstico en la infancia^{11,37-39}. Sin embargo, estos QRM son lesiones de fácil diagnóstico clínico, aunque se diagnostican más frecuentemente en la edad adulta que en la pediátrica, porque en muchos casos tardan años en hacerse evidentes, y lo habitual es que permanezcan silentes⁴⁰, sobre todo si son lesiones de pequeño tamaño. A veces algún estímulo, como traumatismo⁴¹, cirugía⁴²⁻⁴⁴ o infección⁴⁵⁻⁴⁷ provoca su crecimiento y la aparición de síntomas^{34,37}.

Los quistes parametales uretrales son también entidades raras⁴⁸, y menos del 50% de los casos se diagnostican en edad pediátrica^{15,18,49}.

En nuestra revisión de la literatura, hemos encontrado descripciones de aproximadamente 230 casos de QRM entre los años 1913 y 2016^{11,15,33,49,50} y estas revisiones discrepan respecto al número de casos descritos y el año de la primera referencia^{11,48,49}. Las publicaciones de estas lesiones son más frecuentes en revistas dermatológicas más que en las urológicas⁴⁰.

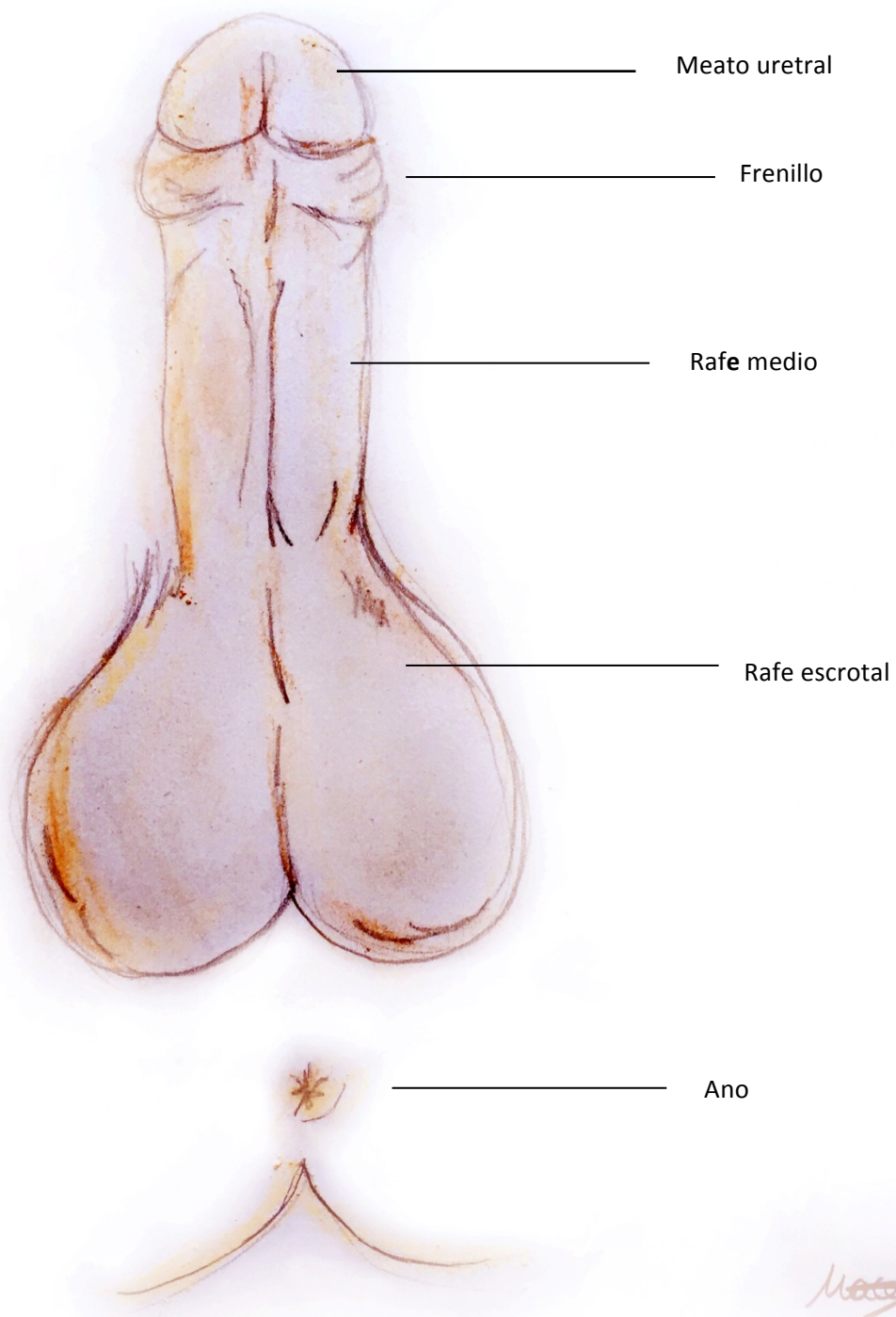


Fig. 4

La escasez de literatura puede deberse a que se trata de lesiones benignas y a la ausencia de sintomatología, ya que habitualmente se trata de lesiones banales y poco alarmantes para el paciente, ya que suelen ser asintomáticas en un 75% de los casos¹¹ e incluso, pueden presentarse como hallazgo casual en el estudio histopatológico rutinario de piezas de postatectomía. Es probable entonces que los QRM estén infradiagnosticados^{15,48}, siendo una patología más frecuente de lo que las publicaciones parecen reflejar²¹, debido entre otras causas a la ausencia de la descripción de esta lesión en muchos tratados de urología y/o dermatopatología³³, a las diferentes denominaciones recibidas en la literatura hasta su categorización como QRM del pene y a que muy pocas veces son motivo de consulta en Dermatología, ya que los pacientes son atendidos por sus pediatras y remitidos directamente a cirujanos pediátricos para su extirpación.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es muy variable. La mayoría de los QRM están presentes en el nacimiento, aunque también se han descrito en la primera infancia^{15,19}, pero no suelen llegar a ser evidentes hasta la vida adulta^{15,32,34,51,52}, diagnosticándose generalmente en las primeras tres décadas de la vida^{34,36,53} y tienden a persistir indefinidamente¹². En casos excepcionales, se ha descrito la regresión espontánea^{3,21,54}. En las series más recientemente publicadas, el diagnóstico suele establecerse de forma más precoz, entre 6-14 años de edad o incluso más jóvenes, siendo la edad de presentación más frecuente después de la primera década, probablemente debido a una mayor preocupación por los problemas cutáneos entre la población general³⁴.

PATOGENIA

El origen de los QRM sigue siendo controvertido¹¹, habiéndose propuesto varias teorías sobre la etiopatogenia, entre las que se incluyen:

1. Un cierre embriológico defectuoso del rafe medio, desarrollándose estos QRM a partir de restos endodérmicos de epitelio uretral derivados de la fusión incompleta de los pliegues uretrales^{3,5,15,18, 22}. Ésta es la hipótesis más aceptada, en la que los QRM se producirían por un defecto en la embriogénesis de los llamados conductos parauretrales externos¹⁵, que fueron descritos de forma detallada en 1976 por Cole y Helwig³. Estos ductos se extienden a lo largo del frenillo, rafe medio peneano y rafe escrotal y perineal, sin conectar con la uretra. Un defecto en el proceso embriológico de canalización de los mismos produciría el QRM^{15,55}.
2. Otra posibilidad es que los QRM se deban al desarrollo de dilataciones quísticas de las glándulas periuretrales ectópicas de Littre^{13,15,20,56,57}, que se localizan generalmente en la porción rectal de la uretra³. Lo más probable es que los quistes mucoides que muestran glándulas túbulo-alveolares o células mucosas intraepiteliales^{3,15,58,59} procedan específicamente de las glándulas periuretrales en localización ectópica, en la piel del pene³.

3. La tercera teoría considera que los QRM no se deben a ningún defecto embriológico del cierre, sino al crecimiento anómalo del revestimiento uretral endodérmico^{32,41} formando yemas o evaginaciones epiteliales que derivan del epitelio columnar uretral, seguidos por su separación⁵ y crecimiento posterior hasta llegar a ser estructuras quísticas independientes después del cierre del rafe medio. En base a esta teoría patogénica, Paslin propuso que la denominación más correcta de estos quistes sería la de quistes uretroides⁵.

4. Otros autores han postulado que los QRM representan cistoadenomas apocrinos en localización peneana, aunque no siempre se encuentra evidencia de secreción por decapitación en el borde luminal del epitelio que delimita el quiste⁶.

5. Finalmente, otros investigadores consideran que los QRM son secundarios a traumatismos⁴¹, cirugía^{42,43,44} o infección⁴⁷. De todas formas, también hay autores⁵⁰ que opinan que los casos de quistes adquiridos tras traumatismos⁴¹ o cirugía^{42,43,44} o aquellos que se asocian con secreción por decapitación o están completamente delimitados por epitelio escamoso estratificado deberían diagnosticarse respectivamente como quistes de inclusión post-traumáticos, hidrocistomas apocrinos o quistes infundibulares localizados en el rafe medio, y no son auténticos QRM.

En nuestra opinión, es posible que estos mecanismos no sean excluyentes, sino complementarios^{34,53}, y podrían explicar las diferentes formas de presentación de los QRM.

CLÍNICA

Clínicamente los QRM del pene aparecen como pápulas hemisféricas, del color de la piel normal u opalescentes, translúcidas, bien circunscritas, de superficie lisa y brillante, que generalmente se desarrollan como lesiones solitarias. Se trata de lesiones uni o multiloculares, de tamaño variable entre 2 a 25 mm, aunque en ocasiones pueden llegar a alcanzar hasta 7 cm⁵⁹, de consistencia blanda y elástica, cuyo contenido consiste en un material translúcido de aspecto mucoide^{3,33,60}, que varía de claro a turbio, dependiendo de la presencia o no de glándulas mucosas dentro de la pared quística⁶¹. No están adheridos a planos profundos ni superficiales, son móviles, fácilmente desplazables, y se localizan en cualquier punto del rafe medio escrotal, perineal y peneano, entre el meato uretral externo y el ano^{5,56,62,63}, sin conexión con el epitelio de superficie.

Se han descrito tres formas de presentación clínica. La más frecuente es el QRM solitario, pero también pueden aparecer quistes múltiples y, con menor frecuencia, se puede encontrar un cordón alargado de disposición sagital, de uno a varios centímetros de longitud, que se denomina canal longitudinal del rafe medio^{12,35,57,64,65}, con múltiples dilataciones quísticas en su trayecto⁵³ dando un aspecto a la lesión arrosariado o de cordón a lo largo del rafe escrotoperineal³⁷ y raramente puede presentar un trayecto fistuloso en comunicación con el exterior. También es rara la presentación remedando a un pólipo perianal²⁰. Generalmente son lesiones asintomáticas que no interfieren con la función urinaria o sexual del paciente hasta en el 75% de los casos¹¹. Un porcentaje importante de estas lesiones tardan muchos años en manifestarse^{15,18} y lo hacen, generalmente, tras inflamarse, infectarse³, o si alcanzan un tamaño considerable al dificultar las relaciones sexuales^{15,58,59}.

La primera manifestación clínica suele ser la infección de los QRM³, por ulceración⁵⁹ o traumatismo, pudiendo presentar prurito en la zona perimeatal, dolor, disuria, chorro irregular si asienta cerca del meato uretral⁵⁹, e incluso interferir en las relaciones sexuales cuando alcanzan cierto tamaño^{11,32,58,59}.

Las causas más frecuentes de infección son las infecciones bacterianas por *Neisseria gonorrhoeae* o *Staphylococcus aureus*³², que incluso pueden provocar la ulceración del quiste^{14,59,64}. En otros casos el paciente consulta por motivos estéticos o porque descubre una lesión quística en el pene que hasta entonces había sido asintomática. La dermatoscopia, como técnica no invasiva, puede facilitar la distinción entre QRM y su variante clínica denominada canal longitudinal del rafe medio (tracto elongado en la misma localización), con el fin de poder establecer el tratamiento más apropiado⁶⁵.

Hasta la fecha, no se han descrito casos claros de transformación maligna de QRM^{53,66} y existe un sólo caso publicado de papulosis bowenoide en la pared de un QRM⁶⁶. También se ha descrito de forma excepcional un carcinoma aparentemente derivado de las glándulas de Littre^{67,68}, postulándose que estas glándulas puedan estar implicadas en la aparición infrecuente de un adenocarcinoma de la uretra⁶⁹. Entre las posibles complicaciones, además de la inflamación, ulceración, infección y supuración, la persistencia tras extirpaciones quirúrgicas incompletas puede ser otra complicación⁴⁴.

Aunque es raro, se ha descrito la extensión de algunos QRM dentro de la pelvis^{44,70}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del QRM debe plantearse con cualquier formación quística o tumoral localizada en el rafe medio del pene. Sin embargo, las características clínicas, la localización y el estudio histopatológico permiten establecer el diagnóstico definitivo con facilidad. Los diagnósticos diferenciales desde el punto de vista clínico deberán plantearse con el quiste infundibular, el quiste de inclusión epidérmico, el quiste dermoide⁷¹, el teratoma, el hidrocistoma apocrino, el quiste pilonidal^{3,13,34,44,59}, el tumor glómico⁷² y el esteatocistoma^{1,32}. Otros diagnósticos diferenciales incluyen los quistes de las glándulas de Tyson y las pápulas perladas quísticas (que en realidad corresponden a angiofibromas acrales⁷³), el mucocoele, el divertículo de la uretra anterior, la fístula uretro-cutánea, el hidradenoma apocrino y el remanente de los conductos de Müller^{3,4}. Otras lesiones benignas no quísticas que pueden aparecer en el pene y que también pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con el QRM incluyen siringomas⁷⁴, lipomas, leiomiomas, angioma⁷⁵, nódulos asociados con angeitis⁷⁶, lesiones de molluscum contagiosum⁷⁷, granuloma anular⁷⁸, linfangitis esclerosante no venérea⁷⁹, queloides⁸⁰ y condilomas acuminados⁵⁸. La mayoría de las veces, las características clínicas de la lesión, y en casos dudosos, el estudio histopatológico, permiten establecer el diagnóstico correcto con facilidad.

Los divertículos de la uretra pueden mostrar una similitud histológica con los QRM, pero estos últimos nunca muestran conexión con la uretra³. Los quistes dermoides y epidermoides difieren de los QRM por estar revestidos por un epitelio escamoso estratificado y queratinizante y proceden de restos que contienen epitelio ectodérmico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección recomendado por la mayoría de los autores para el QRM es la extirpación quirúrgica simple¹², seguida del cierre primario⁵³ para prevenir episodios de inflamación y sobreinfección, las posibles complicaciones miccionales⁴⁸, o las molestias subjetivas locales debidas a su localización, tamaño^{15,33} y la fricción en la edad adulta^{18,81}. La exéresis quirúrgica se realiza mediante quistectomía o postatectomía si la lesión está localizada en el prepucio. Pese a su benignidad, es importante realizar una exéresis completa del quiste en el acto quirúrgico, ya que es la única forma de evitar las alteraciones del chorro miccional si son parameatales, las molestias subjetivas o los traumatismos que puedan derivar de su crecimiento o su recurrencia tras la punción y simple drenaje⁴⁴ o marsupialización⁸², así como su ruptura, lo que dificultaría la extirpación completa. Por eso se recomienda resección quirúrgica con margen suficiente⁴⁴.

Habitualmente este procedimiento resulta curativo⁷¹, aunque una de sus complicaciones puede ser la fimosis. En caso de varias formaciones quísticas con conexiones entre ellas, con grandes trayectos subepiteliales, está indicada una resección completa de todo el seno dérmico y eliminación en bloque¹¹ para evitar las recidivas locales^{15,37,52}, por lo que es fundamental una disección cuidadosa. En los casos asintomáticos también se puede plantear la abstención terapéutica^{32,34,40}, siendo la mejor opción para algunos autores. Después del tratamiento quirúrgico, la mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos y sin recidiva a los dos años de seguimiento⁴⁰.

La evolución suele ser satisfactoria con corrección estética completa y ausencia de complicaciones, sin estenosis meatal (en el caso de los parameatales), ni alteraciones del flujo urinario con un seguimiento medio de 36 meses. Se ha recomendado la hospitalización de los pacientes pediátricos sometidos a este tipo de cirugía⁴⁹, sin embargo en los centros que cuentan con Unidad de Cirugía Sin Ingreso (UCSI), no es necesario el ingreso, ya que las molestias miccionales son mínimas, menores que en una meatotomía, los cuidados postoperatorios que se requieren son escasos y la evolución posterior suele ser muy favorable cuando se realiza una técnica cuidadosa y se respeta el meato uretral⁴⁸.

HISTOPATOLOGÍA

Histopatológicamente el QRM es una cavidad quística revestida de epitelio que no comunica con la uretra. El estudio histopatológico de los QRM demuestra generalmente lesiones quísticas intradérmicas, uní- o multiloculares, sin conexión con el epitelio epidérmico suprayacente. La morfología de la cavidad quística suele ser irregular y el contenido consiste en un líquido mucoso de color marrón claro que puede teñirse con hierro coloidal demostrando su riqueza en mucopolisacáridos ácidos³⁴.

El epitelio que tapiza el quiste muestra características variables dependiendo de la porción de la uretra donde se origine^{40,58,83}. La porción distal de la uretra tiene un origen ectodérmico y se halla revestida por epitelio escamoso poliestratificado, mientras que la porción proximal es de origen endodérmico y se halla revestida por epitelio columnar pseudoestratificado^{1,84}. El epitelio que reviste los QRM es estratificado y escamoso no queratinizante, cuando se origina en la porción más distal, y epitelio

columnar⁸⁵ y pseudoestratificado⁴⁰ cuando se desarrolla a partir del resto proximal de la uretra^{13,34}. El espesor del epitelio que reviste el quiste muestra un grosor variable entre una y doce hileras de células, con un espesor medio de seis capas celulares. Como regla, los quistes más grandes tienen una pared más delgada³.

En algunos casos, los dos tipos de epitelio pueden estar presentes tapizando una misma lesión, lo que refleja el desarrollo del QRM en la unión de ambos segmentos de la uretra⁸⁶.

En resumen, se han descrito cuatro patrones histopatológicos de QRM^{33,40,53}:

- a) Tipo uretral, el más frecuente (70%): Constituido por un quiste revestido por un epitelio similar al epitelio uretral de transición^{1,87} (epitelio columnar pseudoestratificado).
- b) Tipo epidermoide (10%): Formado por epitelio escamoso, plano, estratificado^{3,15,88} no queratinizante sin anejos cutáneos⁸⁹⁻⁹⁶. Esta rara variante, en ocasiones se ha confundido con un quiste epidérmico perineal^{43,56,88,93}. No todos los autores consideran este tipo histopatológico como una variante de QRM, y algunos autores consideran que este tipo de quistes son teratomas monocapa⁹⁶.
- c) Tipo glandular: Formado por un epitelio con estructuras glandulares intraepiteliales bien constituidas⁹⁷⁻⁹⁹.
- d) Tipo mixto: Es el segundo tipo más frecuente, constituido por más de un tipo de epitelio, incluyendo el epitelio uretral con metaplasia escamosa, epitelio uretral con células mucinosas o una combinación de elementos de los tipos anteriores^{15,33,37,53}.

Histopatológicamente los canales del rafe medio, como variante clínica de QRM, están típicamente delimitados por un epitelio escamoso estratificado sin comunicación con la uretra^{36,65,88}.

En ocasiones, se han descrito hallazgos histopatológicos poco frecuentes en el QRM^{42,60}, que incluyen la presencia de células mucinosas secretoras, PAS positivas, en el espesor de la pared del quiste, células cuboideas, así como la presencia de glándulas túbulo-alveolares o túbulo-acinares bien formadas, en el espesor de la pared quística o adyacentes a la misma, en los casos derivados de las glándulas de Littre⁵. Otros hallazgos histopatológicos infrecuentes descritos en lesiones de QRM incluyen metaplasia de células ciliadas^{40,58,60,83,87}, áreas de metaplasia escamosa⁸⁹, diferenciación apocrina con células lumbinales que muestran lo que aparenta ser una secreción por decapitación^{7,90}, melanocitos dendríticos salpicados en el espesor de la pared epitelial^{53,56} y presencia de células mioepiteliales en la periferia de la pared del quiste^{50,95}.

No se observa atipia citológica ni figuras de mitosis en el epitelio que reviste el QRM. La cavidad quística puede aparecer vacía o contener un material amorfo, homogéneo y eosinófilo. A veces, unos pocos leucocitos están presentes en la cavidad quística, pero en la mayoría de las lesiones no existe inflamación. Las paredes pueden ser lisas y finas y si el quiste está colapsado la pared aparece anfractuosa e irregular. Generalmente el QRM está rodeado de un anillo delgado fibroso de tejido conectivo parcialmente hialinizado. Fibras de músculo liso también pueden formar parte del tejido que rodea al quiste.

La variante pigmentada es excepcional y en nuestra revisión de la literatura sólo hemos encontrado descripciones de seis casos^{50,53,56,91}, que mostraban gránulos de melanina en el citoplasma de las células epiteliales de la hilera basal de la pared del quiste y ocasionalmente en estratos superiores. También pueden observarse melanocitos dendríticos intercalados entre las células epiteliales y algunos melanocitos vacuolados en la capa basal, así como melanófagos en el estroma circundante^{56, 91} salpicados entre un infiltrado inflamatorio mixto moderado. Durante mucho tiempo se creyó que los melanocitos procedentes de la migración embrionaria desde la cresta neural se limitaban a la epidermis y órganos especializados como la retina o el sistema nervioso central⁹². Sin embargo, también se ha demostrado su presencia en otras localizaciones menos frecuentes, como son el esófago, la laringe, la próstata, la vagina, el cuello uterino y el epitelio urotelial⁵³. La migración de los melanoblastos indiferenciados desde la cresta neural hasta el urotelio explicaría la presencia de melanocitos en esta rara variante pigmentada de QRM^{56,91}.

Los QRM se localizan en la submucosa del glande, en la dermis profunda del prepucio y, más raramente, en el tejido celular subcutáneo de la piel prepucial¹².

INMUNOHISTOQUÍMICA

Las citoqueratinas (CK) son proteínas componentes de los filamentos intermedios que forman parte del citoesqueleto de las células eucariotas. Constituyen una familia de hasta 20 polipéptidos, clasificándose según su peso molecular y punto isoeléctrico. La CK 7 y la CK20 están incluidas en el grupo de las CK de epitelios simples¹⁰⁰⁻¹⁰³ y ambas se expresan en el urotelio.

La CK7 es una proteína básica¹⁰³ presente en una amplia variedad de epitelios simples además del tracto urinario, como pulmón, ovario, endometrio y mama¹⁰⁰. Esta citoqueratina se expresa intensamente en todas las capas celulares del epitelio transicional de la vejiga urinaria, estando ausente en el epitelio gastrointestinal y en el epitelio escamoso estratificado de la piel y el esófago^{14,100}.

La CK20 es una proteína ácida¹⁰³ cuyo rango de expresión es más restringido que el de la CK7, apareciendo en el urotelio en las células superficiales, que como son más grandes, cada célula superficial cubre a dos o más células basales, por lo que se denominan células “sombrilla” del urotelio, aunque también se ha observado en las células de Merkel en el estrato basal de la epidermis, los folículos pilosos y en el tracto gastrointestinal^{104,105}.

Por lo tanto, mientras que la CK7 es positiva en todo el espesor del urotelio, la CK20 sólo se expresa en la capa superficial de las llamadas “células sombrilla” en el caso del urotelio normal.

Una revisión de la literatura revela que en el estudio inmunohistoquímico de los QRM se ha observado que el epitelio que tapiza el quiste muestra^{3,10,14} positividad citoplasmática para CK7 e inmunotinción negativa para CK20. La CK7 se expresa en todas las capas de la pared quística de los QRM. Estos hallazgos apoyan el origen urotelial del epitelio que reviste los QRM.

Otros marcadores uroteliales son el antígeno carcinoembrionario (CEA), la trombomodulina y la uroplaquina III. La uroplaquina III (UROIII) es uno de los marcadores que han sido considerados clásicamente como más específicos de diferenciación urotelial^{106- 112}. Sin embargo, su sensibilidad es relativamente baja (aproximadamente del 50%), por lo que parece que tiene poca reproductibilidad¹¹². Parece que tanto la CK20, como la uroplaquina y la trombomodulina tienen una sensibilidad relativamente baja, por lo que se emplean paneles diagnósticos con marcadores adicionales como el p63 para confirmar la diferenciación urotelial¹¹⁰. p63 es un miembro de la familia de genes p53. Este gen está localizado en el cromosoma 3q27-29. No sólo parece ser un marcador sensible y específico de células mioepiteliales, sino que también se expresa en células epiteliales de epitelio estratificado como piel, esófago, ectocérvix, garganta y vejiga.

El GATA3 es uno de los marcadores inmunohistoquímicos de urotelio más recientemente reconocidos y novedosos. GATA es el nombre que designa una familia de factores de transcripción nuclear^{108,113-115} unidos al zinc, caracterizados por su habilidad para unirse a la secuencia de nucleótidos del DNA (A/T)“GATA”(A/G) en las regiones promotoras de sus genes diana, activando o suprimiendo la función de estos genes¹¹⁶⁻¹³⁵. Los dos dominios unidos al zinc son esenciales para la unión y estabilización de la proteína GATA al DNA¹⁰⁸. Por lo tanto, GATA tiene implicación en el desarrollo de muchos órganos por su capacidad de regular la muerte celular, así como promover y dirigir la diferenciación y proliferación celular^{114,115}. La ausencia congénita de los componentes de la familia GATA resulta en la muerte del embrión, demostrando el papel fundamental en el desarrollo embriológico de estos factores de transcripción¹⁰⁸.

En los vertebrados, la familia GATA está compuesta de 6 miembros que se expresan en una gran variedad de tejidos¹⁰⁸.

El GATA unido a la proteína 3 (GATA3), es uno de los 6 miembros de la familia GATA y contribuye a la hematopoyesis, particularmente al desarrollo y diferenciación de las células T, así como a la morfogénesis de otros órganos, tales como la glándula mamaria y el sistema urogenital¹¹⁷⁻¹²⁰. GATA3 juega un papel básico en la embriogénesis de los vertebrados¹⁰⁸, y es esencial en el desarrollo precoz de los timocitos¹⁰⁸, regulando la diferenciación de las células T-helper 2 (Th2) en células T maduras CD4⁺^{108,136}. La proteína GATA3 está compuesta de 443 aminoácidos y tiene un peso molecular aproximado de 48 kDa, y está codificada por un gen localizado en el cromosoma 10p15¹⁰⁸.

En los seres humanos las mutaciones en este gen, por la pérdida alélica constitucional de GATA3 (haploinsuficiencia) se asocian con el síndrome de Barakat, también conocido como síndrome HDR, que se transmite de manera autosómica dominante y se caracteriza por la asociación de hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y displasia renal^{111,124-126}. GATA3 se expresa en las células y tejidos de adultos normales en eritrocitos y linfocitos T en estadios iniciales del desarrollo^{117,127-136}, en las células epiteliales de la luz glandular de la mama^{108,118,120}, en las glándula paratiroides¹³⁷, en las glándulas adrenales, el tejido adiposo, la placenta, el hígado embrionario, el cerebro embrionario, el oído interno, las células de la lente ocular y sistema nervioso simpático¹³⁸, la epidermis, los folículos pilosos¹³⁹⁻¹⁴¹ y el urotelio^{112,142-154}. En el riñón, el GATA 3 se expresa en los túbulos renales distales, pero está ausente en los túbulos proximales, los glomérulos y las células estromales^{112,119}. Otros tejidos adultos normales en los que se ha investigado la expresión

inmunohistoquímica de GATA3 y que han resultado negativos han sido el pulmón, la glándula parótida, el estómago, el intestino delgado, el colon, el páncreas, el hígado, el tiroides, la próstata, la vesícula seminal, el ovario y el endometrio¹¹².

La función de GATA3 también es importante en la regulación de genes como MUC1/EMA implicados en la diferenciación luminal del epitelio de mama¹¹⁸ y genes relacionados con el desarrollo de células T^{127,136}. Otras funciones conocidas incluyen la regulación de genes en el desarrollo y mantenimiento de la piel, especialmente de los folículos pilosos¹³⁹⁻¹⁴¹, trofoblasto^{152, 153} y algunas células endoteliales¹⁵⁴, especialmente en los grandes vasos.

En el año 2007, el GATA3 fue propuesto como un nuevo marcador de diferenciación urotelial¹⁰⁹ y, como otros factores de transcripción, la tinción de GATA3 se observa en el núcleo de las células del urotelio^{108,114}. En la actualidad, se considera al GATA3 como un marcador inmunohistoquímico sensible para carcinoma urotelial, neoplasias epiteliales de mama, (carcinoma ductal y carcinoma lobulillar de mama) y proliferaciones transicionales del tracto ginecológico¹⁰⁹⁻¹¹¹.

La expresión de GATA3 ha sido ampliamente estudiada en el cáncer de mama^{121,122}. En estos estudios, se ha observado que la expresión de GATA3 tiene una fuerte asociación con la expresión de receptores de estrógenos, y la pérdida de expresión GATA3 se considera como un factor predictor de mal pronóstico y no respondedor a la terapia hormonal¹¹².

Se ha sugerido que, como el cáncer de próstata y el de mama, el carcinoma urotelial es una neoplasia endocrino-relacionada y que las señales de las vías de receptores de estrógenos y andrógenos jueguen un papel importante en la tumorigénesis y la progresión de este cáncer^{114,123}.

Cuando comparamos GATA3 con otros marcadores de urotelio que han sido utilizados en el diagnóstico histopatológico del carcinoma urotelial, se observa que el GATA3 es más sensible que la uroplaquina III, pero menos sensible que la proteína S100 placentaria, trombomodulina o p63¹⁰⁸. Sin embargo, GATA3 es más específico como marcador urotelial que la proteína S100 placentaria, trombomodulina o p63^{108,109,112}. Por lo tanto, como marcador diagnóstico, la mayor utilidad del estudio inmunohistoquímico del GATA3 se debe a su negatividad en la mayoría de los carcinomas no uroteliales¹⁰⁹. Los estudios de la expresión inmunohistoquímica de GATA3 sugieren que este marcador es relativamente sensible y específico para los tumores de origen mamario y urotelial^{109,112}, resultando un marcador muy útil también en el caso de un carcinoma metastásico de origen primario desconocido para determinar su origen en mama o urotelio¹¹². Por lo tanto, en el estudio inmunohistoquímico de un carcinoma de origen desconocido, deberíamos incluir de forma rutinaria en el panel de inicio el GATA3 si se sospecha tumor primario mamario o urotelial¹¹².

Pero como sucede con la mayoría de los marcadores inmunohistoquímicos, estudios más recientes han demostrado que GATA3 se expresa también en otros tumores epiteliales, como carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, tumores de anejos cutáneos, ciertos tumores de glándulas salivales¹⁴², tumores de paratiroides^{108,143}, proliferaciones de células transicionales en el tracto genital femenino¹¹⁰, mesoteliomas malignos, adenocarcinomas pancreáticos, oncocitomas y carcinomas cromófobos del

riñón, coriocarcinomas y tumores del seno endodérmico¹¹³. Los tumores del seno endodérmico, también conocidos como tumores del saco vitelino, se tratan de neoplasias de las células germinales. Aparecen con mayor frecuencia en los testículos o en los ovarios, aunque también pueden presentarse en el útero, abdomen, vagina, hígado ó en el cerebro. Además, la inmunoreactividad para GATA3 también se ha descrito en varias neoplasias no epiteliales, incluyendo feocromocitomas, paragangliomas, neuroblastomas, ganglioneuroblastomas, ganglioneuromas y el componente epitelial de los sarcomas sinoviales bifásicos^{113,143,144}.

Aunque GATA3 es conocido por jugar un papel importante en la diferenciación epitelial de la epidermis y los anejos cutáneos, tanto en la vida fetal como en la vida extrauterina, existen pocas publicaciones que hayan estudiado la expresión de GATA3 en piel normal y sus anejos, así como en neoplasias epiteliales cutáneas benignas y malignas^{113,115,141,145-150}. Durante el desarrollo embriológico del folículo piloso, los estadios de pre-germen y germen no expresan aún GATA3. La expresión más precoz de GATA3 se observa en el denominado estadio de *hair peg*, que corresponde a la última fase del denominado desarrollo embriológico precoz y antes de que comience la fase de desarrollo embriológico tardío del folículo piloso. Estos folículos en fase de *hair peg* muestran ya en el núcleo de las células del cono de la futura vaina radicular interna positividad para GATA3. A partir de aquí, en el posterior desarrollo embriológico del folículo piloso se incrementa la intensidad de expresión de GATA3, pero esta expresión siempre permanece confinada a las capas de Huxley y a la cutícula de la vaina radicular interna, mientras que la capa de Henle es GATA3 negativa a lo largo de todo el desarrollo embriológico del folículo piloso¹⁴¹. Cuando las capas de Huxley y la cutícula de la vaina radicular interna se queratinizan por completo, se pierde la expresión de

GATA3. GATA3 también se expresa en la epidermis fetal, pero sólo cuando tiene lugar la formación del estrato córneo y entonces esta epidermis fetal muestra positividad de todos los núcleos de los queratinocitos de la epidermis, pero respetando los de la capa basal y el estrato granuloso.

Los primeros estudios sobre la expresión de GATA3 en el folículo piloso normal durante la vida extrauterina fueron llevados a cabo con técnicas de inmunofluorescencia directa por Kaufman et al.¹³⁹ y, posteriormente, por Chikh et al.¹⁵⁰ quienes demostraron que la expresión de GATA3 en el folículo piloso normal estaba confinada a las capas de Huxley y la cutícula de la vaina radicular interna, mientras que la capa de Henle era negativa.

Ya en la era de la inmunohistoquímica, se corroboró que durante la vida extrauterina la expresión de GATA3 en la epidermis interfolicular y en el folículo piloso normal en anagen reproducía la expresión en la epidermis y el folículo piloso fetales. Así, en la epidermis interfolicular de un adulto se observó expresión de GATA3 en todos los núcleos del estrato espinoso de Malpighio a lo largo de todo su espesor, mientras que los núcleos de las células de la hilera basal y de la capa granulosa permanecían GATA3 negativas^{115,141}. En el folículo piloso en anagen, los núcleos de los queratinocitos de la capa de Huxley y de la cutícula de la vaina radicular externa mostraron positividad intensa de GATA3, mientras que los núcleos de los queratinocitos de la capa de Henle no expresaban GATA3. En la porción más inferior del bulbo del folículo piloso en anagen, GATA 3 no se expresaba en los queratinocitos que delimitan el cuello de la papila folicular, ya que estos queratinocitos probablemente representan la transición entre el segmento más inferior de la vaina radicular externa y el segmento más inferior de la matriz folicular. La expresión de GATA3 se observó ya

en las fases más precoces del anagen, pero se perdía en el telogen, lo que es lógico si recordamos que los folículos en telogen han perdido su vaina radicular interna.¹⁴¹

Miettinen et al.¹¹³ en 2014 describieron que GATA3 se expresa en la epidermis, el epitelio sebáceo y “tallos” pilosos con tinción positiva extensa en las glándulas apocrinas y tinción positiva focal en las glándulas sudoríparas ecrinas. Esta descripción es, en nuestra opinión, demasiado pobre y genérica, ya que no especifica la expresión GATA3 en las distintas capas de la epidermis, ni en las distintas estructuras que componen los anejos cutáneos. Estos autores no ilustraron la positividad que ellos describieron en los tallos pilosos y ningún otro autor ha observado expresión de GATA3 en los tallos pilosos, que son estructuras carentes de núcleos y completamente queratinizadas a partir de la línea A de Adamson que separa el bulbo del stem o tallo del segmento inferior del folículo piloso.

Una descripción mucho más detallada fue publicada un año después por Mertens et al.¹¹⁵. Estos autores observaron que la epidermis normal expresa GATA3 en los núcleos de los queratinocitos, con una tinción parcheada en la hilera basal y una tinción difusa en el estrato espinoso de Malpighio, mientras que las células de la capa granulosa eran GATA3 negativas. En los folículos pilosos normales, estos autores describieron positividad intensa en “ciertas capas de la vaina radicular interna, mientras que el bulbo y la matriz eran GATA3 negativas”. Sorprende que estos autores no fueran capaces de especificar que la positividad para GATA3 en la vaina radicular interna se observaba sólo en los núcleos de las células de las capas de Huxley y cutícula de la vaina radicular interna, mientras que la capa de Henle era negativa, como habían descrito previamente Sellheyer et al.¹⁴¹ en 2010. Estos autores también describieron positividad entre moderada e intensa de GATA3 en las células de la vaina radicular externa y de las

glándulas sebáceas, describiendo en este último caso una positividad más intensa en los núcleos de la hilera periférica de las células sebáceas germinativas que en los núcleos de los sebocitos maduros, e incluso algunos núcleos de sebocitos maduros del centro de los lóbulos sebáceos no expresaban GATA3. Respecto a las glándulas ecrinas describieron que las células epiteliales de estas glándulas eran negativas para GATA3 tanto en su porción secretora como en su conducto excretor, aunque alguna célula aislada del ovillo secretor podía mostrar positividad de GATA3 en su núcleo¹¹⁵. Similares hallazgos en las glándulas ecrinas habían sido descrito previamente por Deftereos et al.¹⁴⁷ Respecto a las glándulas apocrinas, estos autores describieron positividad de GATA3 en la hilera celular luminal tanto de los túbulos secretores, como del ducto excretor, mientras que las células de la hilera celular periférica de ambos trayectos de estas glándulas eran GATA3 negativas.¹¹⁵

Finalmente, Lee et al.¹⁴⁵ describieron positividad de GATA3 en las glándulas ecrinas, aunque no especificaron si esta positividad se observaba en la porción secretora y/o excretora de estas glándulas. También describieron positividad de los queratinocitos basales de la epidermis y en los sebocitos. En contraste, Deftereos et al.¹⁴⁷ describieron negatividad en las glándulas ecrinas a lo largo de todo su trayecto. La positividad de GATA3 en la vaina radicular externa del folículo piloso fue descrita también por Kurek et al.¹⁴⁰

De esta revisión de la literatura se desprende que los resultados descritos de GATA3 en piel normal son bastante dispares. Nosotros hemos encontrado en piel normal que la porción secretora de las glándulas apocrinas es GATA3 positivo, mientras que la porción secretora de las glándulas ecrinas y el conducto excretor de ambas glándulas es GATA3 negativo. La hilera germinativa de los lóbulos sebáceos y los

sebocitos maduros muestran positividad nuclear para el GATA3. Esta positividad es más intensa en la periferia y disminuye a medida que nos acercamos al centro de los lóbulos sebáceos. En la epidermis la inmunoexpresión de GATA3 es suprabasal, siendo positivo todo el estrato espinoso de Malpighio hasta la capa granulosa. Por lo tanto se puede concluir que GATA3 es un buen marcador malpighiano, siendo la capa granulosa y la capa córnea GATA3 negativas. En el folículo piloso de la piel normal, las capas más internas de vaina radicular interna son intensamente positivas para GATA3 en el segmento inferior. Esta vaina radicular interna se compone de tres capas concéntricas, que de dentro a fuera son la cutícula de la vaina radicular interna, la capa de Huxley y la capa de Henle. La positividad más intensa se observa en los núcleos de las células de la capa de Huxley y de la cutícula de la vaina radicular interna, y esta positividad en estas dos capas se va perdiendo a medida que ascienden y se van queratinizando, con la pérdida de sus núcleos. La capa de Henle es negativa a lo largo de todo su recorrido. En la porción bulbar del segmento inferior, la positividad de las capas de Huxley y cutícula de la vaina radicular interna es más intensa que la de los núcleos de las células de la vaina radicular externa, que también son positivos, pero con menos intensidad, ya que sólo se tiñen las hileras basal y suprabasales más periféricas, mientras que los núcleos de la vaina tricolémica van perdiendo positividad a medida que nos acercamos a la vaina radicular interna. Las células matriciales, las células germinales y la papila folicular son GATA3 negativas. El epitelio de la mucosa genital es GATA3 negativo. En zonas de piel acral, las glándulas ecrinas, tanto en su porción secretora como excretora, pueden mostrar positividad débil de GATA3 positivas, lo que contrasta con la negatividad de estas glándulas en todo su trayecto en otras localizaciones.

La tabla 1 resume los hallazgos previamente descritos de GATA3 en piel normal.

Tabla 1. Expresión de GATA-3 en piel normal

ESTRUCTURA CUTÁNEA	GATA 3
EPIDERMIS	
Hilera basal	+/-
Estrato espinoso	+++
Estrato granuloso	-
Estrato córneo	-
DERMIS INTERANEXIAL	-
UNIDAD FOLÍCULO-SEBÁCEA-APOCRINA	
Vaina conectiva perifolicular	-
Hilera basal de la vaina radicular externa	++
Vaina acompañante	-
Capa de Henle	-
Capa de Huxley	+++
Cutícula de la vaina radicular interna	+++
Tallo del pelo	-
Bulbo folicular	-
Papila folicular	-
Células sebáceas germinativas periféricas	+++
Sebocitos maduros intermedios	+
Sebocitos maduros centrales	+/-
Porción secretora apocrina	+++
Porción excretora apocrina	-
GLÁNDULA ECRINA	
Porción secretora	+/-
Porción excretora	+/-

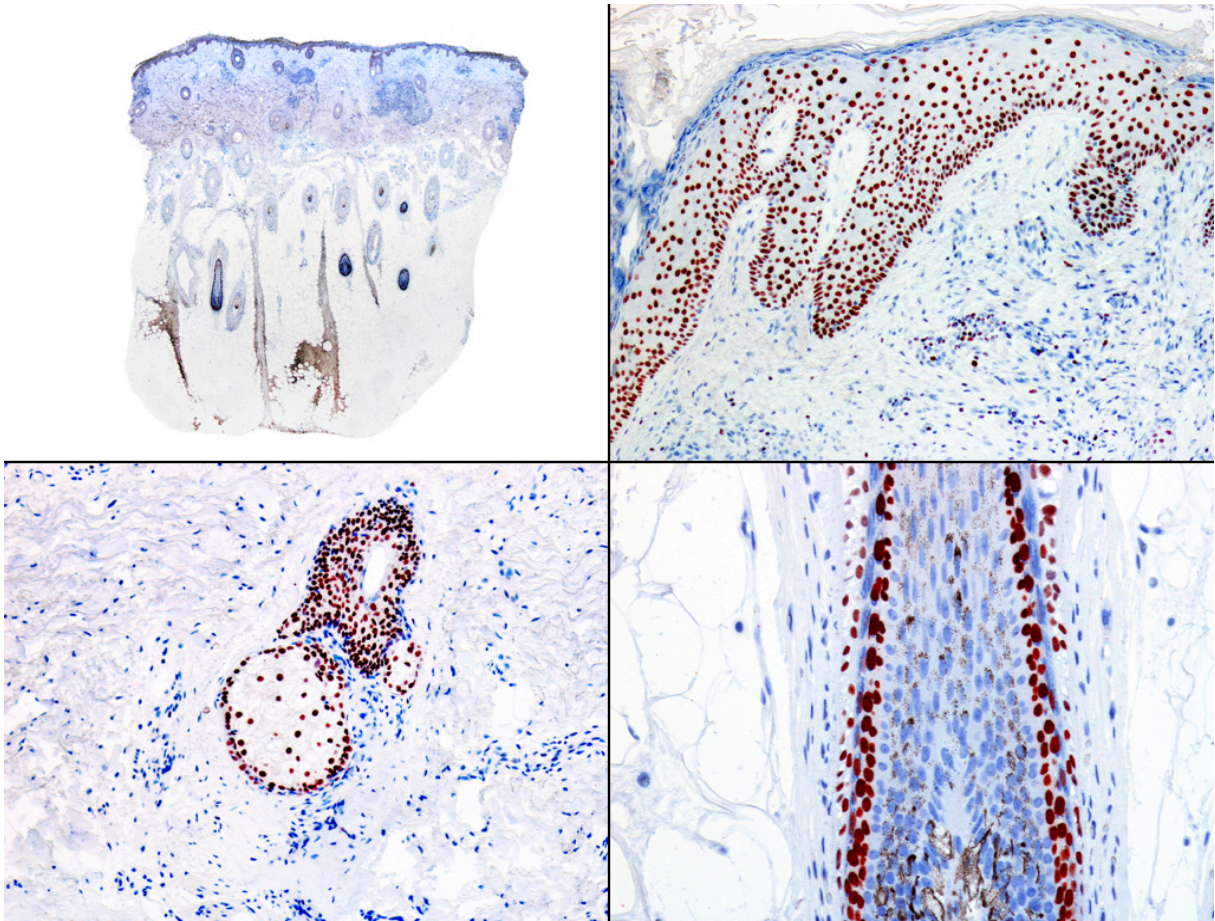


Fig. 5. Tinción GATA3 en piel normal. Arriba izquierda: Panorámica. Arriba derecha: Epidermis. Abajo izquierda: Glándula sebácea. Abajo derecha: Folículo piloso (vaina radicular interna)

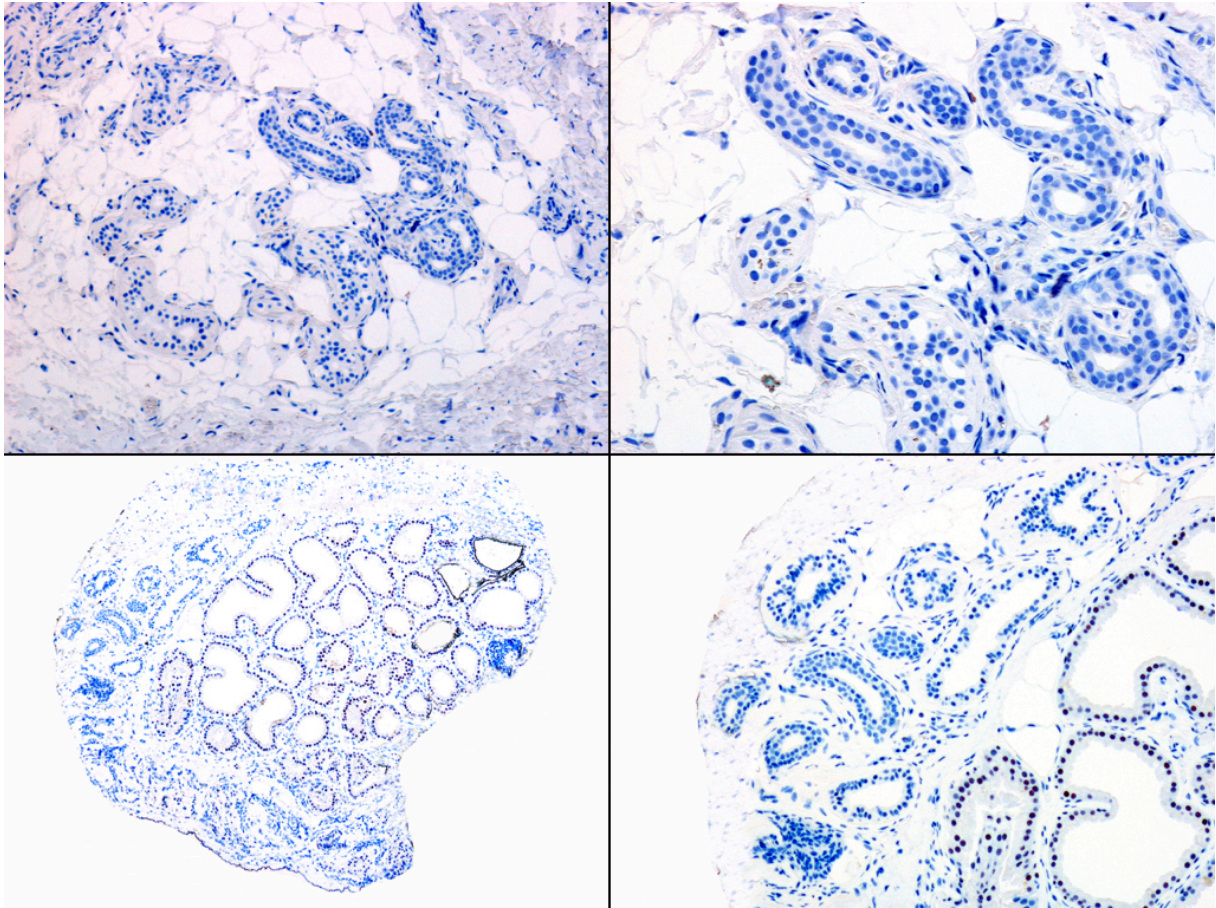


Fig. 6. Tinción de GATA3 en piel normal. Arriba: Glándulas sudoríparas ecrinas. Abajo: Glándulas apocrinas.

5. OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro estudio fueron:

1. Determinar la frecuencia de los QRM mediante un estudio retrospectivo de los casos existentes con confirmación histopatológica en una serie de hospitales de Madrid, Guadalajara y Cartagena, que incluían la Fundación Jiménez Díaz, el Hospital del Niño Jesús, el Hospital Universitario La Paz, el Hospital Universitario 12 de Octubre, el Hospital Universitario de la Princesa, el Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, el Hospital Universitario de Guadalajara y el Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena. La muestra incluyó los casos de QRM diagnosticados en los Servicios de Anatomía Patológica de estos hospitales, en el intervalo de tiempo desde enero de 1990 hasta mayo de 2016, ambos inclusive.
2. Analizar las características clínicas e histopatológicas de estos quistes.
3. Realizar un estudio inmunohistoquímico del epitelio de la pared de estos quistes y, basándonos en esos hallazgos, tratar de dilucidar la histogénesis de los mismos, comparándolos con el inmunofenotipo del epitelio urotelial normal.
4. Determinar la utilidad del estudio inmunohistoquímico del GATA3 en los QRM para apoyar o descartar su origen urotelial.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio, se incluyeron inicialmente 58 casos diagnosticados de QRM entre Enero de 1990 y Mayo 2016, ambos inclusive, en los Servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales precitados. De los 58 casos incluidos con diagnóstico de QRM se valoraron una serie de parámetros clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En cada caso, se trataron de recopilar los siguientes datos de la historia clínica de los pacientes:

- Edad en el momento del diagnóstico, reflejada en años. Se acordó asignar el valor de 1 a los pacientes menores de un año.
- Diagnóstico clínico de presunción
- Localización y número de lesiones
- Tiempo de evolución
- Tamaño de la lesión
- Sintomatología subjetiva asociada
- Circuncisión previa o no
- Anomalías asociadas en el examen físico general.
- Antecedentes en la historia clínica de traumatismo o infección previa.
- Tratamiento y evolución

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

El análisis histopatológico se realizó sobre las piezas de QRM biopsiadas o extirpadas, fijadas en formaldehído al 10% en tampón fosfato 0,1M. Posteriormente se procesó en alcoholes de concentración creciente (deshidratación) y en xiloles, para a continuación, incluirlos en parafina.

Se realizaron cortes de 4 μ m de espesor y se montaron en portaobjetos con Poly-L-Lysina para estudio microscópico mediante técnicas convencionales de hematoxilina-eosina. En cada caso se procedió al estudio histológico de al menos 4 de las secciones teñidas con H-E. Todas las preparaciones se estudiaron en microscopía óptica empleando un microscopio Nikon Eclipse.

De cada caso de QRM se valoraron los siguientes parámetros histopatológicos:

1. Tipo histopatológico (uretral, epidermoide, glandular o mixto).
2. Características histopatológicas de la pared epitelial (número de capas) y tipo queratinización (si existía) y contenido del quiste.
3. Hallazgos histopatológicos adicionales en la pared del quiste (células mucinosas, borde ciliado, etc).
4. Anomalías epidérmicas asociadas (hiperplasia epidérmica: la presencia de acantosis y/o elongación de las crestas epidérmicas, hiperqueratosis e hipergranulosis); así como los hallazgos en la dermis y el estroma periquístico.
5. Infiltrado inflamatorio acompañante (ausente, escaso, moderado o intenso) y su composición (neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas e histiocitos)
6. Disposición del infiltrado inflamatorio (perivascular, liquenoide, en banda en la dermis superficial o difuso).

ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO

Se realizó estudio inmunohistoquímico de todas las lesiones. Las muestras fueron fijadas en formol tamponado al 4%, procesadas con los métodos de rutina y embebidas en parafina. Cortes de 4 micras se tiñeron inmunohistoquímicamente con anticuerpos monoclonales frente a CK7, CK20, Uroplaquina III y GATA3 (Tabla 2). Con todos estos anticuerpos se procedió a una exposición previa de epítomos por calor mediante olla a presión en tampón citrato a pH 6.1.

Tabla 2. Anticuerpos utilizados en este estudio

Anticuerpo (clon)	Referencia	Especificidad	Fuente	Concentración	Control	Pretratamiento	Amplificador	Tiempo de incubación
CK 7 (OV-TL 12/30)	GA619	Queratinas básicas. Epitelio simple del tracto urinario	DAKO, Copenhague, Dinamarca	RTU	Páncreas	Si	No	12:30
CK20 (Ks 20.8)	GA777	Queratinas ácidas. Células “sombrilla” del urotelio	DAKO Copenhague, Dinamarca	RTU	Apéndice	Si	No	15
URO III (SFI-1)	Ab78196		Abcam, Reino Unido	RTU	Urotelio	Si	Si	40
GATA3 (L50-823)	APR 405 AA	Urotelio	BIOCARE MEDICAL, Concord, CA, USA	1:50	Amígdala	Si	Si	45’

RTU: Ready to use (Prediluido)

La cuantificación de los resultados inmunohistoquímicos se estableció siguiendo la siguiente valoración:

- Negativo (-): Total negatividad o menos del 50% de las células “diana” con menor intensidad que el control interno.
- Positividad débil (+/-): Más del 50% de las células “diana” positivas, pero con menor intensidad que el control interno
- Positivo (+): Más del 50% de las células “diana” positivas con igual o mayor intensidad que el control interno.
- Positivo moderado (++) : Cuando se expresaba en el 51-75% de las células “diana” con igual o mayor intensidad que el control.
- Positivo intenso (+++) : Cuando se expresa en más del 75% de las células “diana” con igual o mayor intensidad que el control.

La inmunoexpresión de GATA 3 sólo se consideró valorable cuando era tinción nuclear, contabilizándose en porcentajes de núcleos positivos o con cruces de positividad .

El límite de intensidades entre negativo y positividad débil o positivo fuerte se estableció por comparación con un control interno existente u otro control externo *ad hoc*. Se incluyeron como control externo cortes de un tejido conocido por contener el antígeno en las preparaciones de los marcadores inmunohistoquímicos estudiados, concretamente páncreas para CK7, apéndice para CK20, urotelio para UROIII y amígdala para GATA3.

Además se utilizaron controles internos para CK7 (epidermis), para CK20 (células de Merkel), y para GATA3 (epidermis) en la piel normal o en la mucosa adyacente al QRM. La URO III carecía de control interno.

En este estudio se analizó también la expresión de GATA3 en piel normal, utilizando material fijado en formol e incluido en parafina del archivo del Servicio de Anatomía Patológica de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, que incluía muestras de piel de cara, axila, cuero cabelludo, mucosa genital y región palmo-plantar.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La edad se describió mediante la media y la desviación estándar. El resto de variables, todas cualitativas, fueron descritas mediante frecuencias y porcentajes. Para evaluar la asociación de las variables cualitativas se utilizó la prueba de *chi cuadrado*, o la prueba exacta de *Fisher* en aquellos casos en los que la aproximación a la *chi-cuadrado* no era correcta. El nivel de significación estadística de las pruebas se estableció a partir del 5% ($p < 0,05$). Los análisis fueron realizados con el programa STATA 12.

7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 58 casos, con la siguiente distribución:

- De los 17 casos procedentes del Hospital Universitario 12 de Octubre con el diagnóstico de quiste del pene, 2 fueron excluidos al tratarse de quistes epidérmicos o infundibulares y otro por ser un pseudoquiste. Por lo tanto, sólo se incluyeron 14 casos de este Hospital.
- De los 13 casos de la Fundación Jiménez Díaz, se excluyó 1 caso por tratarse de un quiste infundibular y un caso por carecer de estudio histopatológico al denegar los padres la extirpación de la lesión, incluyéndose finalmente 11 casos.
- 1 sólo caso procedente del Hospital Universitario La Paz.
- 8 casos procedentes del Hospital Universitario de Guadalajara.
- 1 caso procedente del Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares no se pudo incluir por contener el bloque enviado material insuficiente para estudio histopatológico e inmunohistoquímico.
- 11 casos procedentes del Hospital Niño Jesús.
- 6 casos procedentes del Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena.
- 1 caso procedente del Hospital Universitario de la Princesa.

Por lo tanto, de los 58 casos iniciales, se excluyeron 6 y 52 fueron los casos en los que finalmente se realizó el estudio completo.

Hospital	n	%
CTG	6	10%
FJD	13	22%
Guadalajara	8	14%
H120	17	29%
HNJ	11	19%
HPCPEA	1	2%
La Paz	1	2%
Princesa	1	2%

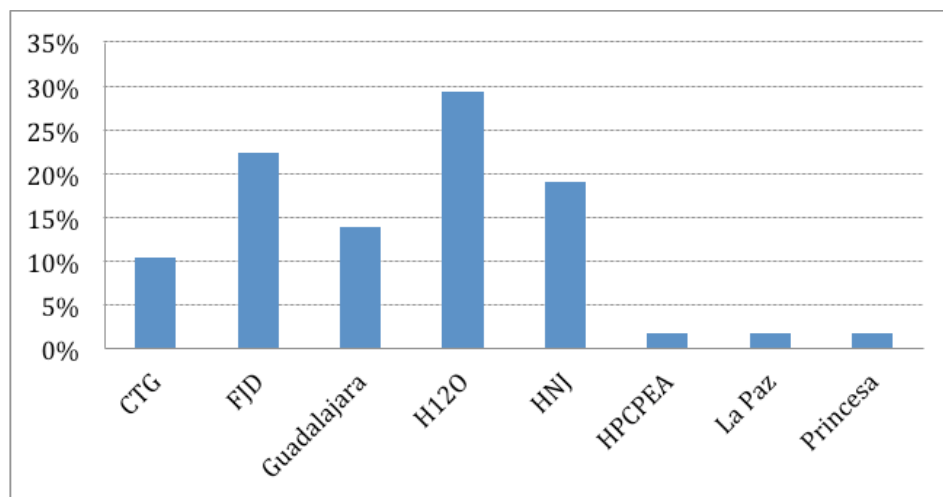
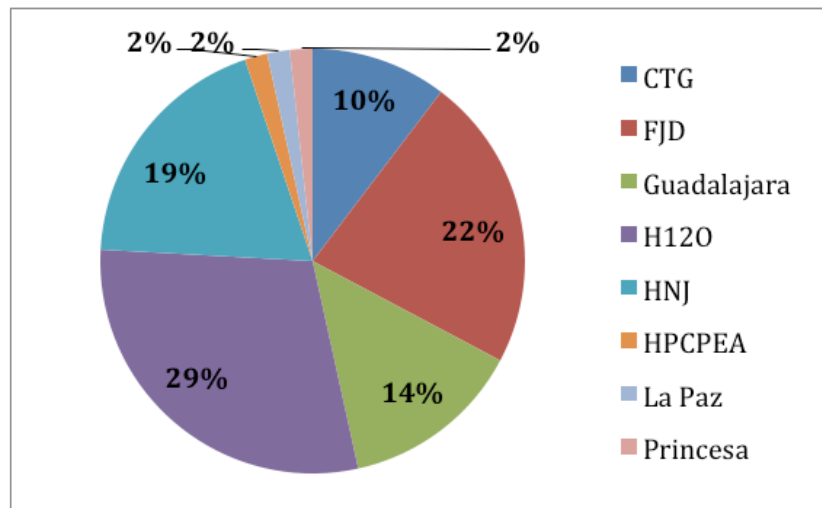


Fig. 7.

En la mayoría de los casos al tratarse de patología banal, en la historia clínica apenas se reflejaron variables, siendo muy escasas las historias con los datos clínicos completos recogidos.



Fig. 8. Lesión cupuliforme de apariencia quística situada en la línea media de la región distal de la cara ventral del pene.



Fig. 9. Lesión quística en cara ventral del cuerpo del pene.



Fig. 10. Niño con fimosis y lesión quística en la cara ventral del prepucio.



Fig. 11. Lesión quística en rafe medio del cuerpo del pene (cara ventral). (Caso cortesía de la Dra Mar Llamas (Hospital De La Princesa).



Fig. 12. Lesión quística milimétrica en cara ventral del cuerpo del pene. (Caso cortesía de la Dra. Diana I. Santiago (FJD))

Tabla 3..Características clínicas de los casos estudiados

Nº del caso/ Servicio de procedencia	Nº de biopsia/ Hospital de procedencia	Edad en el momento del diagnóstico/ tiempo de evolución	Localización y número	Sintomatología	Diagnóstico clínico	Anomalías asociadas/ Circuncisión
1/URO	B09-19893/FJD	21/meses	Prepucio y frenillo. Múltiples (≥ 3)	Prepucio redundante	Quistes	Circuncisión
2/URO	B11-20225/FJD	83/años	Cara ventral pene	Fimosis	Fimosis	Balanitis de repetición/ Circuncisión
3/URO	B04-09111/FJD	50/?	Pene	-	Quiste	
4/URO	B03-02394/FJD	42/meses	Cara ventral frenillo	Secreción material purulento. Disfunción eréctil.	Quiste “sebáceo” infectado	HIV+, sífilis, disfunción eréctil
5/URO	B06-06133/FJD	20/?	Cara ventral pene	-	-	
6/CIR PED	B03-00174/FJD	15/desde nacimiento	Cara ventral pene	Prurito ocasional. Fimosis	Fimosis Lesión verrugosa en pene	Acné
7/CIR PED	B00-01029/FJD	13/meses	Cara ventral pene	-	Quiste	-
8/URO	B04-02133/FJD	42/meses	Cara ventral pene	-	Quiste	-
9/URO	B02-10155/FJD	?	Pene	-	Quiste	-
10/CIR GRAL	B11- 00797/FJD*	63/años	Prepucio		Quiste infundibular	
11/DER	**/FJD	5 meses/ desde nacimiento	Cara ventral pene	-	QRM	-
12/DER	B12-243567/ FJD	23/meses	Cara ventral pene	Ligero dolor al tacto	Quiste	-

13/DER	B15-346183/ FJD	2/meses	Cara ventral pene	-	QRM	-
14/CIR PED	B00-14794/LA PAZ	13/?	Cara ventral pene	-	Quiste	-
15/CIR PED	B04-10427***/ HPCPEA	16/?	Cara ventral pene	?	QRM	-
16/DER	09B8806/ H GUADALAJ	14/meses	Cara ventral pene	-	Quiste	-
17/DER	96B2829/ H GUADALAJ	22/años	Pene	Ligero dolor al tacto	Quiste	-
18/URO	09B14524/ H GUADALAJ	24/?	Cara ventral pene	-	Quiste	-
19/CIR PED	10B19396/ H GUADALAJ	2/desde nacimiento	Cara ventral pene	-	QRM	-
20/CIR GRAL	11B18661/ H GUADALAJ	46/meses	Cara ventral pene	-	Quiste	-
21/URO	99B7117/ H GUADALAJ	32/?	Pene	-	Quiste	-
22/CIR PED	01B8171/ H GUADALAJ	9/meses	Cara ventral pene	-	Quiste	-
23/CIR PED	11B5814/ H GUADALAJ	5/años	Cara ventral pene	-	QRM	-
24/CIR PED	05/1132B/HNJ	2/meses	Cara ventral pene	-	Quiste	-
25/CIR PED	10/1915/HNJ	3 meses/desde nacimiento	frenillo	-	QRM	-
26/CIR PED	04/1299/HNJ	11/meses	Cara ventral pene	Prurito ocasional	QRM	-
27/CIR PED	06/2937/HNJ	5 meses/desde nacimiento	Cara ventral pene	-	QRM	-
28/CIR PED	06/606/HNJ	14/?	Cara ventral pene	-	Quiste	-
29/CIR PED	04/1534/HNJ	13/meses	Cara ventral pene	-	Quiste	-

30/CIR PED	05/363/HNJ	11/años	Cara ventral pene	Sensibilidad ocasional	QRM	-
31/CIR PED	041355A/HNJ	21 meses/desde nacimiento	Pene	-	Quiste	-
32/CIR PED	08/2415/HNJ	16 meses/2 meses	Cara ventral pene	-	QRM	-
33/CIR PED	06/2673/HNJ	4/desde nacimiento	Cara ventral pene	-	Quiste	-
34/CIR PED	10/1558/HNJ	6 meses/desde nacimiento	Cara ventral pene	-	QRM	-
35/URO	B0101747/H12 O	26/años	Cara ventral pene	-	Quiste	-
36/?	B0102527/H12 O	53/?	Pene	-	Quiste	-
37/CIR GRAL	B0118395/H12 O*	39/?			Quiste infundibular abscesificado	
38/URO	B0200438/H12 O*	23/?			Pseudoquiste	
39/CIR GRAL	B0421184/H12 O	36/meses	Cara ventral pene	Prurito ocasional	Quiste	-
40/CIR PED	B0523154/H12 O	7/años	Cara ventral pene	-	QRM	-
41/CIR PED	B0816316/H12 O	10/desde nacimiento	Cara ventral pene	-	QRM	-
42/CIR PED	B0818446/H12 O	2/meses	Cara ventral pene	-	QRM	-
43/URO	B1019261/H12 O	29/3 años	Cara ventral pene	Mayor sensibilidad en la zona	QRM	-

44/CIR PED	B1223771/H12 O	2/desde nacimiento	Cara ventral pene	-	QRM	-
45/CIR PED	B1226542/H12 O	1/días	Cara ventral pene	-	QRM	-
46/CIR PED	B1311537/H12 O	2/meses	Cara ventral pene	-	QRM	-
47/DER	B1315283/H12 O	18/meses	Cara ventral pene	Disfunción eréctil	QRM	-
48/URO	B1329710/H12 O*	55/?			Quiste infundibular	
49/URO	B9218369/H12 O	14/2 años	Cara ventral pene	-	Quiste	-
50/DER	B9826350/H12 O	35/meses	Cara ventral pene	-	QRM	-
51/URO	B9922926/H12 O	37/5 años	Cara ventral pene	-	Quiste	-
52/CIR PED	12B7066/CTG	6/3 años	Cara ventral pene	-	Quiste de prepucio	-
53/CIR PED	11B5395/CTG	3/desde nacimiento	Cara ventral pene	-	Quiste de prepucio	-
54/CIR PED	08B20593/CTG	7/primer año de vida	Cara ventral pene	Mayor sensibilidad	Linfangioma	-
55/URO	96B1321/CTG	??	Cara ventral pene	-	Quiste de prepucio	-
56/URO	12B3712/CTG	24/meses	Cara ventral pene	Discreto dolor a la palpación	QRM	-
57/URO	B10VI042/CTG	??	Cara ventral pene	-	Lesión prepucial	-
58/DER	B16-07294/ PRINCESA	17/años	Cara ventral pene	-	QRM	-

URO: Urología	FJD: Fundación Jiménez Díaz	HPCPEA: Hospital Príncipe de Asturias
CIR PED: Cirugía Pediátrica	H GUADALJ: Hospital Universitario de Guadalajara	H12O: Hospital Universitario 12 de Octubre
DER: Dermatología	HNJ: Hospital del Niño Jesús	PRINCESA: Hospital Universitario La Princesa
CIR GRAL: Cirugía General	CTG: Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena	

* Casos finalmente excluidos porque al revisarlos se comprobó que no eran QRM

** Paciente pediátrico cuyos padres denegaron la realización de biopsia excisional

*** Caso no incluido por tratarse de un bloque con material insuficiente para el estudio histopatológico

Tabla 4. Características histopatológicas de los casos estudiados de QRM

Caso/Nº de biopsia/ Hospital de procedencia	Quiste unilocular o multilocular	Características del epitelio/Número de capas	Células mucinosas / Glándulas	Cilios/Pigmento/ metaplasia escamosa / Diferenciación apocrina	Contenido del quiste/Periferia	Tipo de QRM
1/B09-198937/ FJD	Multilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado. 2-3 capas celulares.	Metaplasia mucinosa			URETRAL
2/B11-20225/ FJD	Unilocular	Epitelio escamoso no queratinizante			Queratósico calcificado	EPIDERMOIDE
3/B04-09111/ FJD	Unilocular	Epitelio cúbico simple con dos capas celulares		Diferenciación escamosa		MIXTO
4/B03-02394/ FJD	Multilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado	Metaplasia mucinosa	Diferenciación escamosa		MIXTO
5/B06-06133/ FJD	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación escamosa, no granulosa y no queratinizante	Infiltrado inflamatorio linfocitario en la periferia	MIXTO
6/B03-00174/ FJD	Multilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación apocrina		URETRAL

7/B00-01029 /FJD	Multilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado	Diferenciación apocrina. Diferenciación escamosa	MIXTO
8/B04-02133 /FJD	Multilocular	Epitelio cúbico simple con dos capas celulares y áreas de epitelio columnar pseudoestratificado.	Diferenciación apocrina	URETRAL
9/B02-10155 /FJD	Multilocular (gigante)	Epitelio columnar pseudoestratificado.		URETRAL
10/B12- 24356/ FJD	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado	Diferenciación apocrina	URETRAL
11/B15- 346183/ FJD	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado	Diferenciación apocrina	URETRAL
12/B00-14794 / LA PAZ	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado	Metaplasia mucinoso	MIXTO
13/09B8806/H GUADALAJ	Multilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado	Diferenciación escamosa	MIXTO
14/96B2829/H GUADALAJ	Unilocular	Epitelio cúbico simple con doble capa celular y áreas de epitelio columnar pseudoestratificado	Diferenciación apocrina	Infiltrado inflamatorio
15/09B14524/ H GUADALAJ	Unilocular (plegado)	Epitelio columnar pseudoestratificado		URETRAL
16/10B19396/ H GUADALAJ	Multilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado	Diferenciación apocrina	URETRAL

17/11B18661/H GUADALAJ	Unilocular	Epitelio cúbico simple con doble capa de células.	Metaplasia mucinosa	Diferenciación apocrina	Infiltrado inflamatorio en la periferia	MIXTO
18/99B7117/H GUADALAJ	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación escamosa		MIXTO
19/01B8171/H GUADALAJ	Multilocular	Epitelio cúbico simple con dos capas de células y epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación apocrina		URETRAL
20/11B5814/H GUADALAJ	Multilocular (gigante)	Epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación escamosa		MIXTO
21/05/1132B/HNJ	Unilocular	Epitelio cúbico simple con dos capas de células				URETRAL
22/10/1915/H NJ	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación apocrina		URETRAL
23/04/1299/H NJ	Multilocular	Epitelio cúbico simple con dos capas de células con áreas de epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación apocrina		URETRAL
24/06/2937/H NJ	Multilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación apocrina		URETRAL
25/06/606/HN J	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado	Metaplasia mucinosa	Células ciliadas		MIXTO

26/04/1534/H NJ	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado y ciliado		Células ciliadas	URETRAL
27/05/363/HN J	Multilocular.	Epitelio columnar pseudoestratificado	Metaplasia mucínica	Diferenciación escamosa. Diferenciación apocrina	MIXTO
28/041355A/H NJ	Unilocular	Epitelio cúbico simple con dos únicas capas celulares			URETRAL
29/08/2415/H NJ	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación apocrina	URETRAL
30/06/2673/H NJ	Multilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado	Metaplasia mucínica	Diferenciación apocrina	MIXTO
31/10/1558/H NJ	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación apocrina	URETRAL
32/B0101747/ H12O	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado. Muy similar a un esteatocistoma con cutícula gruesa		Diferenciación apocrina. Diferenciación escamosa	MIXTO
33/B0102527/ H12O	Unilocular	Epitelio cúbico simple con dos capas de células y áreas de epitelio pseudoestratificado		Diferenciación apocrina	URETRAL

34/B0421184/ H12O	Unilocular	Epitelio cúbico simple con dos capas de células y áreas de epitelio pseudoestratificado		URETRAL
35/B0523154/ H12O	Unilocular	Epitelio cúbico simple con dos capas de células y áreas de epitelio pseudoestratificado		URETRAL
36/B0816316/ H12O	Unilocular	Epitelio cúbico simple con dos capas de células	Diferenciación apocrina	URETRAL
37/B0818446/ H12O	Unilocular	Revestimiento escamoso, no queratinizante		EPIDERMOIDE
38/B1019261/ H12O	Multilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado	Abscesificado Neutrófilos Diferenciación escamosa, no capa granulosa, no queratinizado	MIXTO
39/B1223771/ H12O	Unilocular	Epitelio cúbico simple con doble capa de células y áreas de epitelio columnar pseudoestratificado	Metaplasia mucinosa	MIXTO

40/B1226542/ H12O	Multilocular	Epitelio cúbico simple con doble capa de células		Diferenciación escamosa		URETRAL
41/B1311537/ H12O	Multilocular	Epitelio cúbico simple con doble capa de células				URETRAL
42/B1315283/ H12O	Multilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado				URETRAL
43/B9218369/ H12O	Multilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado	Metaplasia mucinoso	Diferenciación apocrina		MIXTO
44/9826350/H 12O	Multilocular (gigante)	Epitelio cúbico simple con dos capas de células y áreas de epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación escamosa		MIXTO
45/B9922926/ H12O	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado.		Diferenciación apocrina	Infiltrado linfocitario periférico	URETRAL
46/12B7066/C TG	Unilocular	Epitelio cúbico simple con doble capa de células.	Pequeñas áreas de metaplasia mucinoso			MIXTO
47/11B5395/C TG	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación escamosa. Diferenciación apocrina		MIXTO
48/08B20593/ CTG	Unilocular	Epitelio cúbico simple con doble capa de células	Pequeñas áreas de metaplasia mucinoso	Diferenciación escamosa		MIXTO
49/96B1321/C TG	Unilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado		Diferenciación apocrina		URETRAL

50/12B3712/C TG	Unilocular	Epitelio cúbico simple con dos capas de células	Diferenciación apocrina	URETRAL
51/B10VI042/ CTG	Multilocular	Epitelio columnar pseudoestratificado	Diferenciación escamosa. Diferenciación apocrina	MIXTO
52/B16- 07294/ PRINCESA	Unilocular	Epitelio cúbico simple con áreas de epitelio columnar pseudoestratificado	Diferenciación apocrina	URETRAL

Tabla 5. Características inmunohistoquímicas de los casos estudiados. Inmunofenotipo del epitelio de la pared.

CASO	BIOPSIA	CK7	CK20	UROPLAQ.III	GATA 3
1	B09-19893/ FJD	+++	-	+/-	+++
2	B11-20225/ FJD	-	-	-	-
3	B04-09111/ FJD	+/-	-	+/-	-
4	B03-02394/ FJD	+++	-	+/-	+++
5	B06-06133/ FJD	+++ y - en áreas de diferenciación escamosa	-	+/-	+ en áreas de epitelio pseudoestratificado y - en áreas de diferenciación escamosa.
6	B03-00174/ FJD	+++	-	+/-	+++
7	B00-01029/ FJD	+++ menos en áreas diferenciación escamosa	-	+/-	+++
8	B04-02133/ FJD	+++	-	+/-	+++
9	B02-10155/ FJD	+++	-	-	+++
10	B12-24356/ FJD	+++	-	-	+++
11	B15-346183/ FJD	+++	-	-	+++
12	B014794/ LA PAZ	+++	-	+/-	-
13	09B8806/ H GUADAJ	+++ - en áreas de diferenciación escamosa	-	+/-	+++
14	96B2829/ H GUADAJ	+++	-	+/-	+++
15	09B14524/ H GUADAJ	+++	-	-	+++
16	10B19396/ H GUADAJ	+++	-	+ /-	+++

17	11B18661/ H GUADAJ	+++	+ en áreas de diferenciación mucínosa y – en áreas de diferenciación escamosa	-	-
18	99B7117/ H GUADAJ	+++,- en áreas de diferenciación escamosa.	-	-	+++
19	01B8171/ H GUADAJ	+++	-	+/-	+++
20	11B5814/ H GUADAJ	+++,- en áreas de diferenciación escamosa	-	-	+++
21	B05/1132B/H NJ	+++	-	+/-	-
22	B10/1915/ HNJ	+++	-	-	+++
23	4B1299A/ HNJ	+++	-	+/-	+++
24	06/2937/ HNJ	+++	-	-	+++
25	06/606/ HNJ	+++	-	No valorable	-
26	04/1534/ HNJ	+++	-	+/-	-
27	05/363/ HNJ	+++ en áreas de epitelio pseudoestratifi- cado y –en áreas de diferenciación escamosa	+ en áreas de diferenciación mucínosa y – en áreas de diferenciación escamosa	No valorable	-
28	041355A/ HNJ	+++	-	-	-
29	08/2415/ HNJ	+++	-	Débilmente + en células sombrija	+++
30	06/2673/ HNJ	+++	-	-	+
31	10/1558/ HNJ	+++	-	-	-
32	B0101747/H1 2O	+++ en áreas de epitelio pseudoestratifi- cado - en áreas extensas de diferenciación escamosa	-	-	-
33	B01012527/H 12O	+++	-	-	+ en áreas de epitelio

pseudoestratificado					
34	0421184/ H12O	+++	-	-	+++
35	0523154/H12 O	+++	-	+/-	+++
36	0816316/ H12O	+++	-	-	+++
37	0818446/H12 O	-	-	-	+
38	1019261/ H12O	+++	-	-	+++
39	1223771/ H12O	+++	-, + en áreas de diferenciación mucinosas	+/-	+
40	1226542/H12 O	+++	-	+/-	+++
41	1311537/ H12O	+++	-	+/-	-
42	13115283/H1 2O	+++	-	+/-	+++
43	9218369/H12 O	+++	+ en áreas de diferenciación mucinosas	+/-	+++
44	9826350/ H12O	+++,- en áreas de metaplasia escamosa	-	+/-	+++
45	9922926/H12 O	+++	-	+/-	-
46	12B7066/ CTG	+++	-	-	+
47	11B5395/ CTG	+++	-	-	+++
48	08B20593/ CTG	+++ y - en áreas de diferenciación escamosa	-	-	-
49	96B1321/ CTG	+++	-	-	+++
50	12B3712/ CTG	+++	-	-	+++
51	B10VI042/C TG	+	-	-	+
52	B16/07294/P RINCESA	+++	-	+/-	+++

Servicio	n	%
No indicado	1	2%
Cirugía general	4	7%
Dermatología	8	14%
Cirugía pediátrica	27	47%
Urología	18	31%

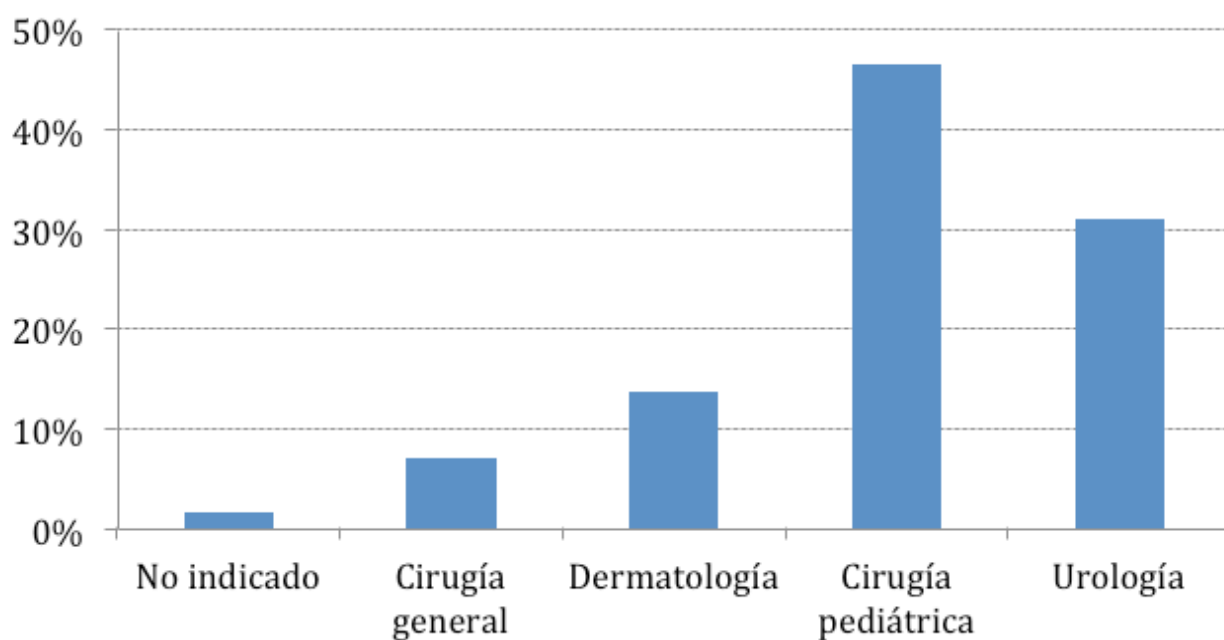
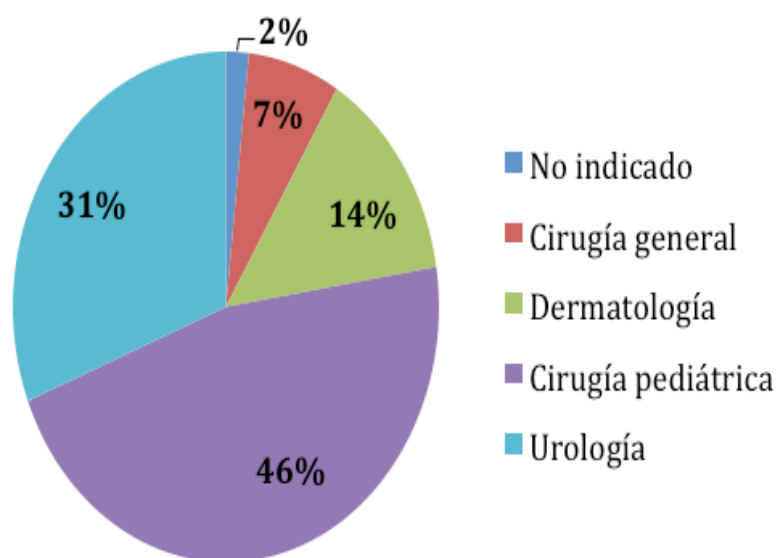


Fig. 13

En nuestra serie inicial de 58 casos, la mayoría de las lesiones (27 casos) provenían de servicios de Cirugía Pediátrica, seguidos del servicio de Urología (18 casos) y de los servicios de Dermatología (8 casos) y Cirugía General (4 casos) y un sólo caso en el que no se especificaba su procedencia.

Con mucho, los hospitales en los que se reunió mayor número de casos fueron por orden de mayor a menor número de casos, Hospital 12 de Octubre (17 casos), Fundación Jiménez Díaz (13 casos) y el Hospital Niño Jesús (11 casos), probablemente por el volumen asistencial de los dos primeros y el rango de edad del tercero. En esta serie, los pacientes eran la mayoría jóvenes, diagnosticándose la lesión antes de la tercera década de la vida. La mayoría de los casos (33 casos) eran pacientes en la edad pediátrica (3 meses -17 años). El diagnóstico histopatológico de QRM fue muy raro por encima de los 40 años, representando sólo 8 casos y 14 casos entre la segunda y tercera década de la vida. En tres de ellos no constaba la edad del paciente. El paciente más joven tenía 3 meses y el de mayor edad 83 años.

La media de edad de los pacientes era de 13,8 años con una desviación estándar de 19,2 años (rango de edad desde recién nacido hasta los 83 años). El tiempo de evolución no estaba documentado de forma precisa en las historias clínicas, sólo en 11 casos explícitamente especificaban la presencia de la lesión quística desde el nacimiento, coincidiendo con el diagnóstico en edades tempranas. En 21 casos el tiempo de evolución se reflejaba de forma vaga en meses. En 12 casos el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico fue de años. Y en 14 casos se desconocía el tiempo de evolución.

Todos los QRM se localizaban principalmente en el cuerpo del pene, en su cara ventral (51), excepto dos que se localizaron en el frenillo, dos en el prepucio y en tres no se especifica la localización exacta. Ninguno tenía disposición parametatal, ni en otras localizaciones a lo largo del rafe medio. El tamaño medio fue de pocos milímetros, variando desde los 2 a los 11mm.

Localización	n	%
No indicada	3	8%
Cara ventral pene	51	88%
Frenillo	2	2%
Prepucio	2	2%

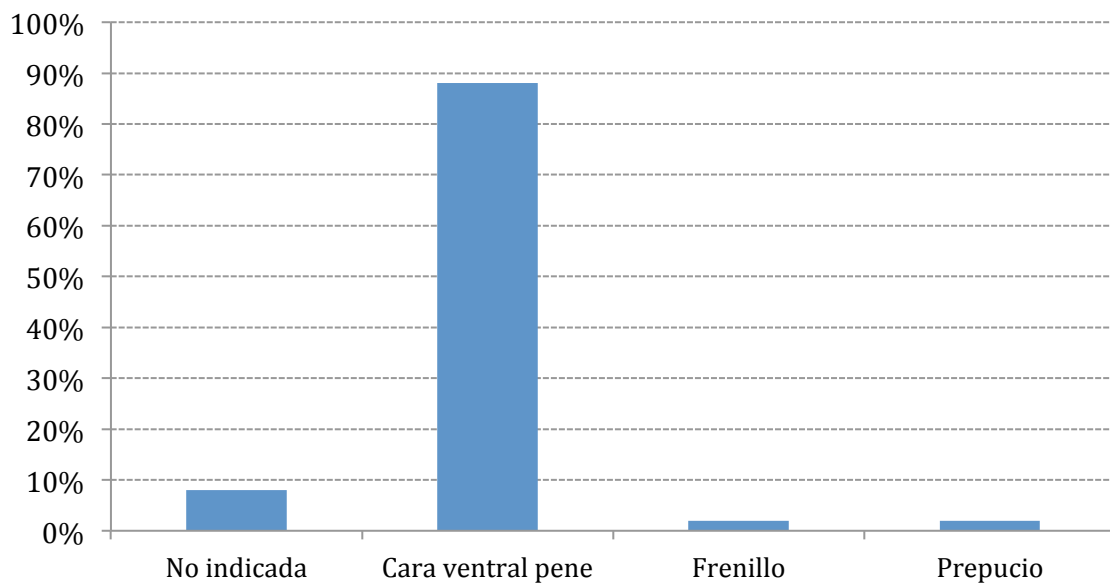
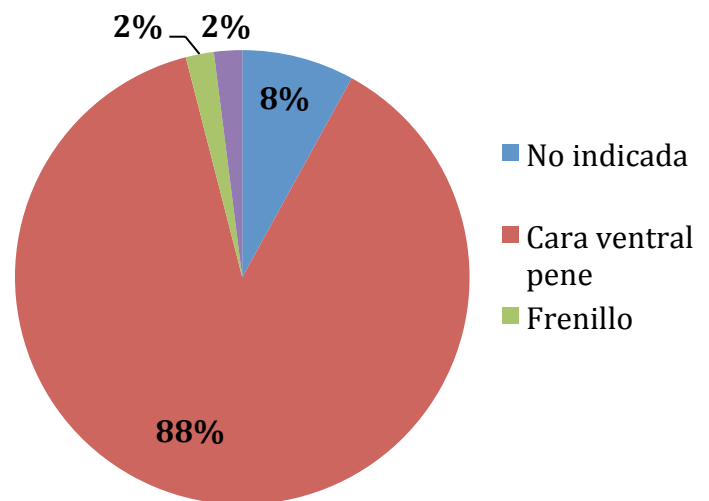


Fig. 14

La forma clínica más frecuente fue la solitaria, existiendo un solo caso de quistes múltiples. Ninguna lesión era hiperpigmentada con respecto a la piel sana adyacente.

Nº de quistes	n	%
Único	51	98%
Múltiples (≥ 3)	1	2%

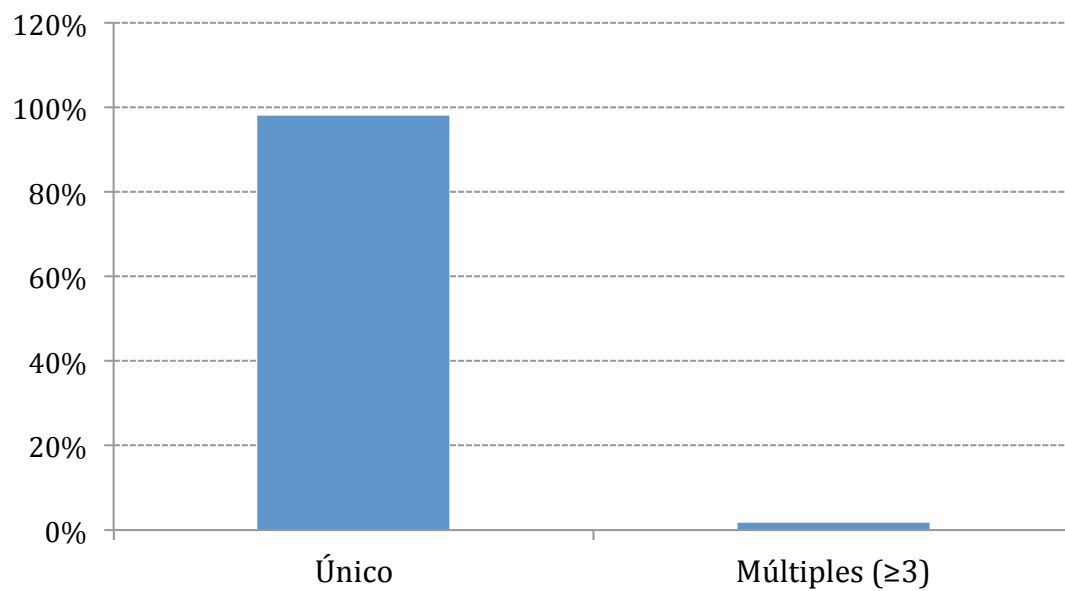
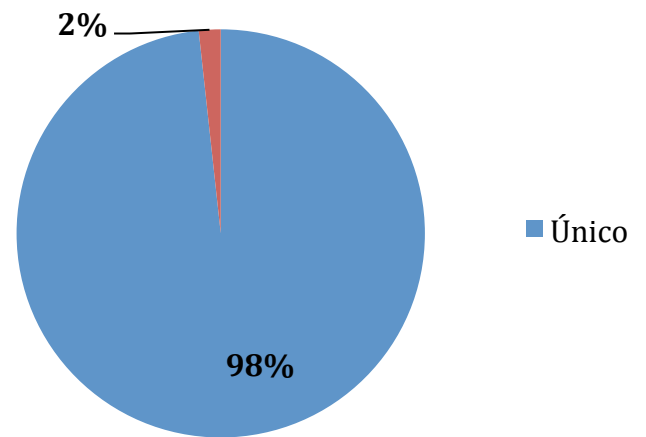


Fig. 15

En la mayoría de los pacientes las lesiones eran asintomáticas y sólo encontramos dos casos con fimosis asociada, otros dos con disfunción eréctil y nueve con molestias subjetivas leves del tipo de prurito ocasional o mayor sensibilidad de la zona de la piel o de la mucosa genital afectada. Sólo en uno de los tres casos entre los que se observaron células inflamatorias en la histopatología, presentaba signos clínicos claros de inflamación, con eritema, discreto dolor y sensibilidad al tacto.

Sintomatología	n	%
Asintomático	45	78%
Sintomático	13	22%

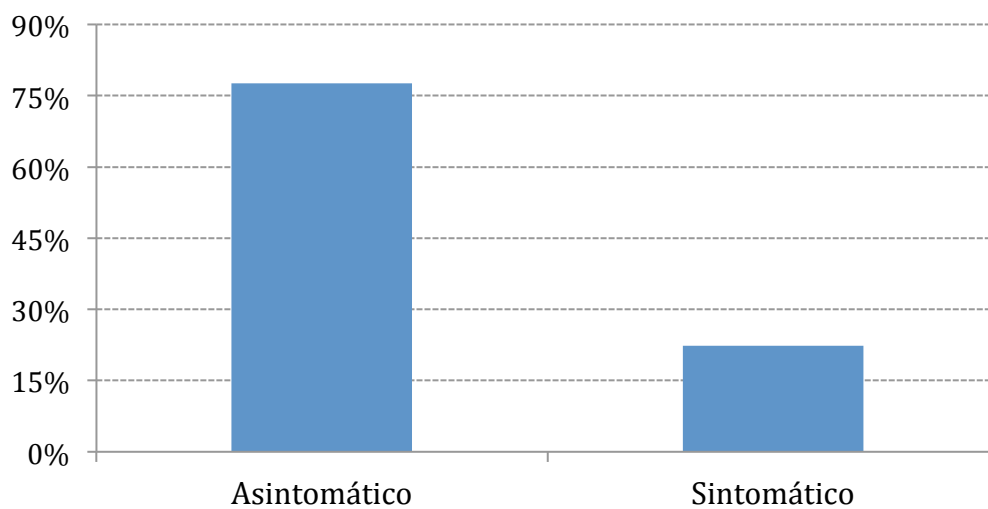
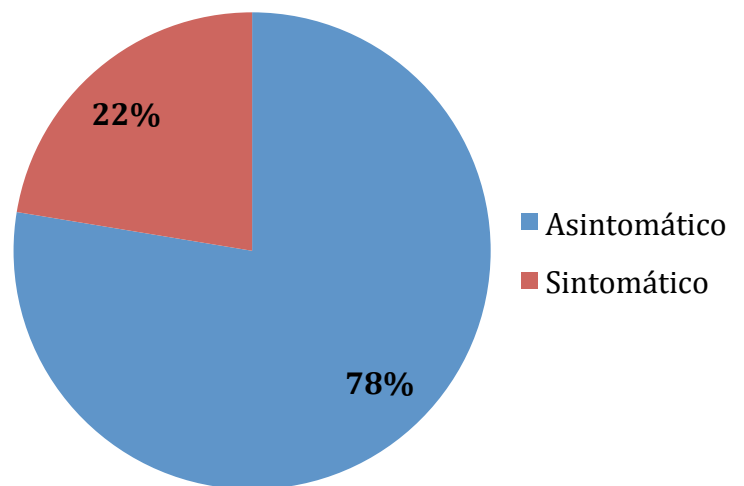


Fig. 16

El diagnóstico clínico de presunción fue en 25 casos de QRM, en 23 casos se diagnosticaron como quistes en general, 4 como quistes infundibulares, uno como un pseudoquiste, uno como un linfangioma, dos como fimosis, uno como lesión prepucial a filiar y otro sin diagnóstico.

Desde el punto de vista histopatológico, la mayoría de los casos estudiados eran quistes uniloculares (31 casos), de pequeño tamaño (no superior a 10 mm en su diámetro mayor) y el resto eran multiloculares (21 casos), pero no encontramos ningún canal con lesiones múltiples arrosariadas agrupadas longitudinalmente a lo largo del rafe medio.

Quiste	n	%
Multilocular	21	40%
Unilocular	31	60%

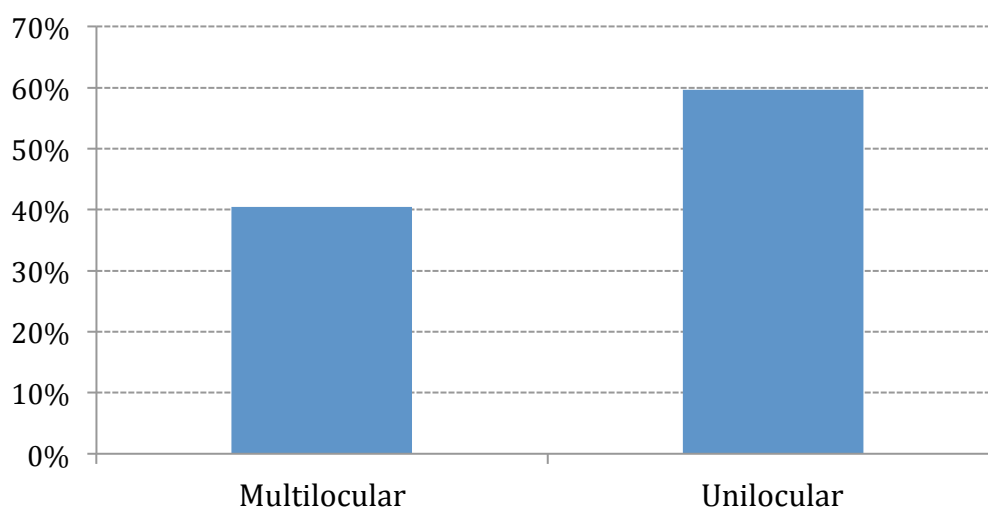
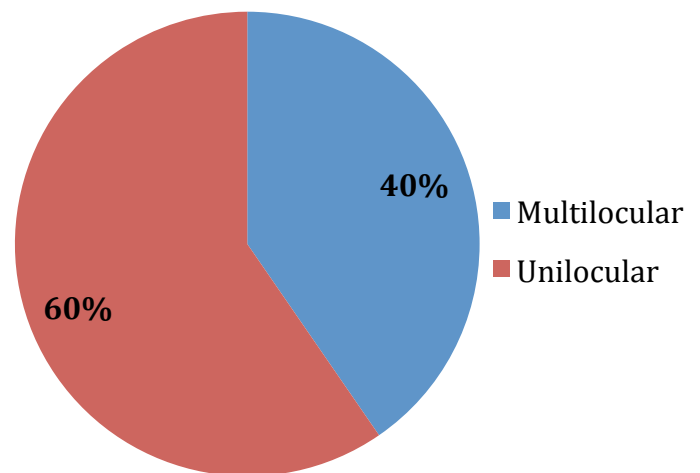


Fig. 17

En el examen histopatológico, todos los quistes estaban localizados en la dermis y no conectaban ni con la epidermis ni con la uretra. Se trataba de una cavidad quística de morfología irregular y con un contenido claro de aspecto mixoide.

Las características histopatológicas de la pared epitelial tapizando los quistes eran muy variadas, pero lo más frecuente era un epitelio con apariencia urotelial, constituido por una hilera periférica de células con morfología columnar y varias capas de células cuboideas pequeñas y uniformes, con un espesor variable de unos casos a otros entre 1 a 10 capas estratificadas. En la mayoría de los casos no se encontraron células “en sombrilla”, pero el resto de las características histopatológicas eran muy similares a las del urotelio normal. Se encontró el tipo uretral (epitelio columnar pseudoestratificado similar al urotelio) en 29 casos, el tipo epidermoide con epitelio escamoso puro no queratinizante en sólo dos casos, el tipo glandular en ningún caso y quistes de tipo mixto, tapizados por una mezcla de los diferentes tipos de epitelio, coexistiendo epitelio con metaplasia escamosa o con células mucinosas intercaladas en 21 casos.

En 2 casos se observó metaplasia de células ciliadas probablemente secundaria a una irritación local^{58,87}.

QRM	n	%
Epidermoide	2	4%
Mixto	21	40%
Uretral	29	56%

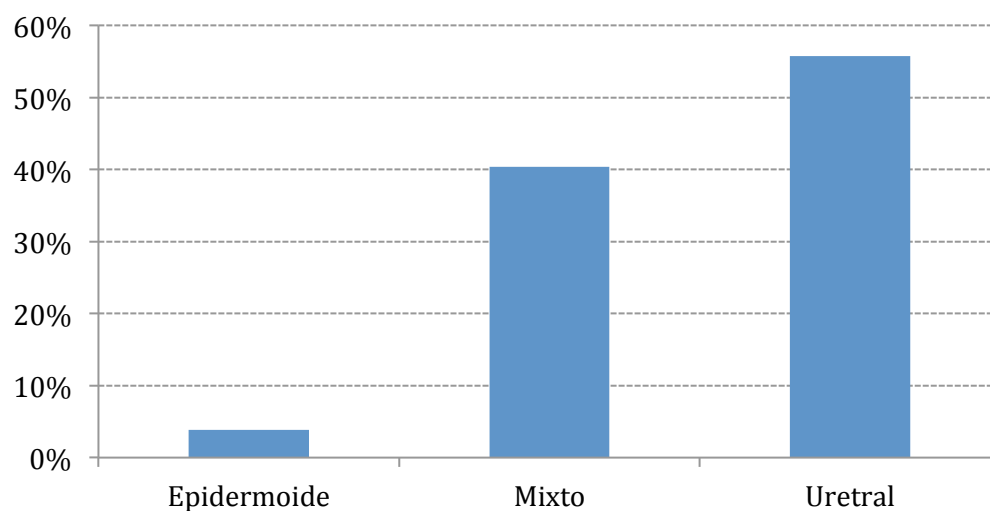
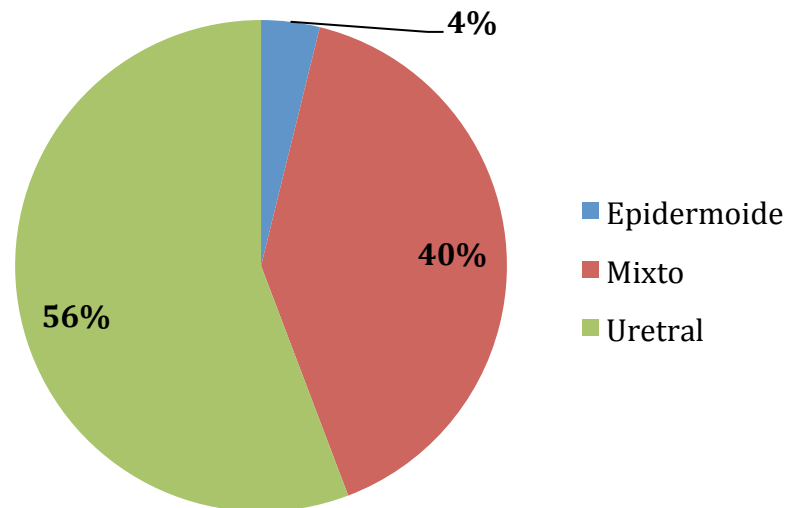


Fig.18

En nuestra serie se pudo distinguir diferenciación apocrina con hallazgos de secreción por decapitación en el borde luminal de las células que tapizaban la cavidad quística en la mitad de los casos (27 casos), algunas áreas de metaplasia escamosa en la pared del quiste en 15 casos y 11 de nuestros casos mostraban hallazgos de metaplasia mucinosa en la pared del quiste con células mucosas secretoras intrapiteliales de aspecto cilíndrico y citoplasma claro o basófilo granular. Estas células de apariencia glandular se disponían siempre entremezcladas en el epitelio que revestía el quiste con otros tipos, constituyendo el tipo mixto, pero nunca se disponían de forma independiente, por lo que no se identificaron formas glandulares únicas.

Tabla 6.

Características del epitelio del QRM	Número de casos
Metaplasia mucinosa	3
Metaplasia escamosa	8
Metaplasia mucinosa y escamosa	2
Metaplasia apocrina	18
Metaplasia apocrina y escamosa	3
Metaplasia apocrina y mucinosa	4
Metaplasia mucinosa y células ciliadas	1
Células ciliadas	1
Metaplasia mucinosa, escamosa y apocrina	2
Sin ningún rasgo característico	10

Ningún caso mostraba melanocitos en el espesor de la pared y en 15 casos se encontraron células de apariencia mioepitelial en la periferia de la pared del quiste, aunque solo se realizó inmunohistoquímica para la proteína S100 o Melan A para investigar melanocitos en 5 casos, y actina de musculo liso o p63 para células mioepiteliales en 13 casos de toda nuestra serie.

No se observó atipia citológica ni figuras de mitosis. La cavidad quística podía aparecer vacía o contener un material amorfo, homogéneo y eosinófilo. A veces, unos pocos leucocitos estaban presentes en la cavidad quística, pero en la mayoría de las lesiones no existía inflamación acompañante. En cuatro casos existía un infiltrado inflamatorio linfocitario periférico y sólo en un caso se observaron algunos neutrófilos aislados o en pequeños grupos en el interior de la cavidad como signo de abscesificación.

No se observó recurrencia tras el tratamiento quirúrgico y en todos los casos se realizó extirpación quirúrgica simple, pero completa de la lesión. No se observó ningún signo clínico ni histopatológico sugestivo de malignización. Después de la excisión quirúrgica de todos nuestros casos, no hubo ninguna complicación.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, en todos nuestros casos la tinción con GATA3 mostró positividad nuclear en el epitelio que tapizaba los quistes.

La expresión de CK7 mostró positividad muy intensa en 39 casos, en 9 fue positiva intensa, pero resultó negativa en las áreas de diferenciación escamosa, en dos casos mostro positividad débil focal y en 2 casos resultó completamente negativa.

CK7	n	%
CK7 +	49	94%
CK7 +/-	1	2%
CK7 -	2	4%

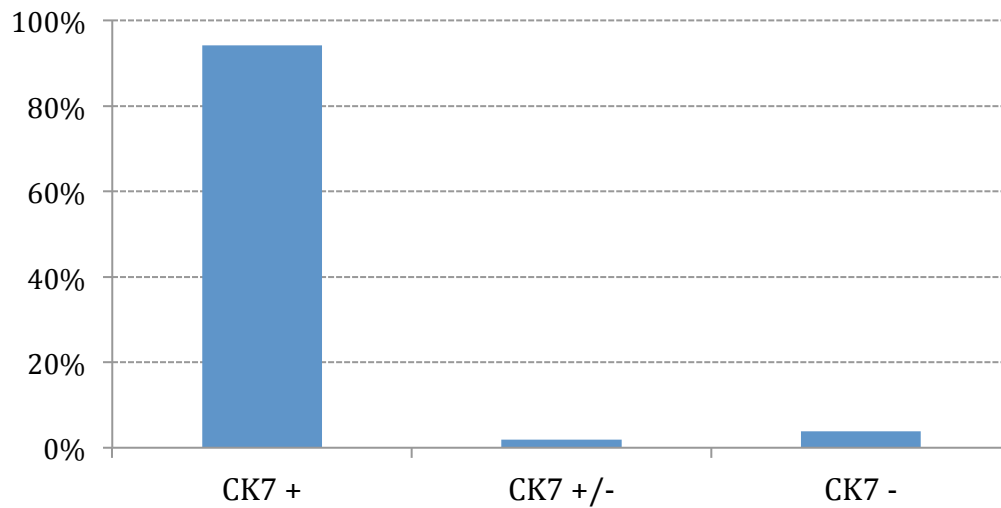
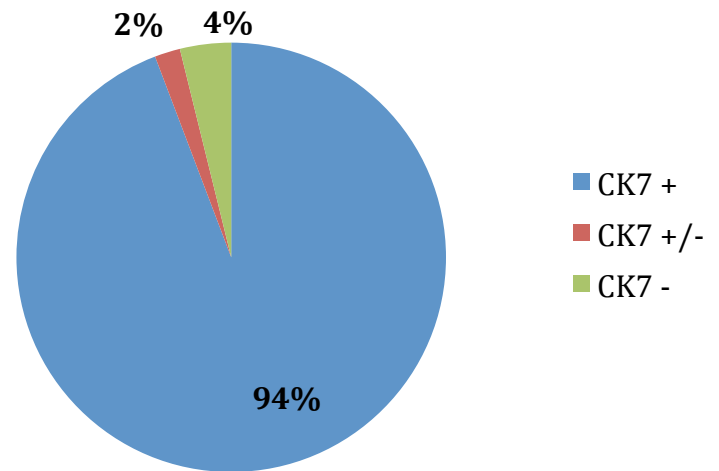


Fig. 19

La CK20 fue negativa en todos los casos (48), excepto en 4 casos en los que era positiva en las áreas de diferenciación mucinosa y negativa en las áreas de diferenciación escamosa.

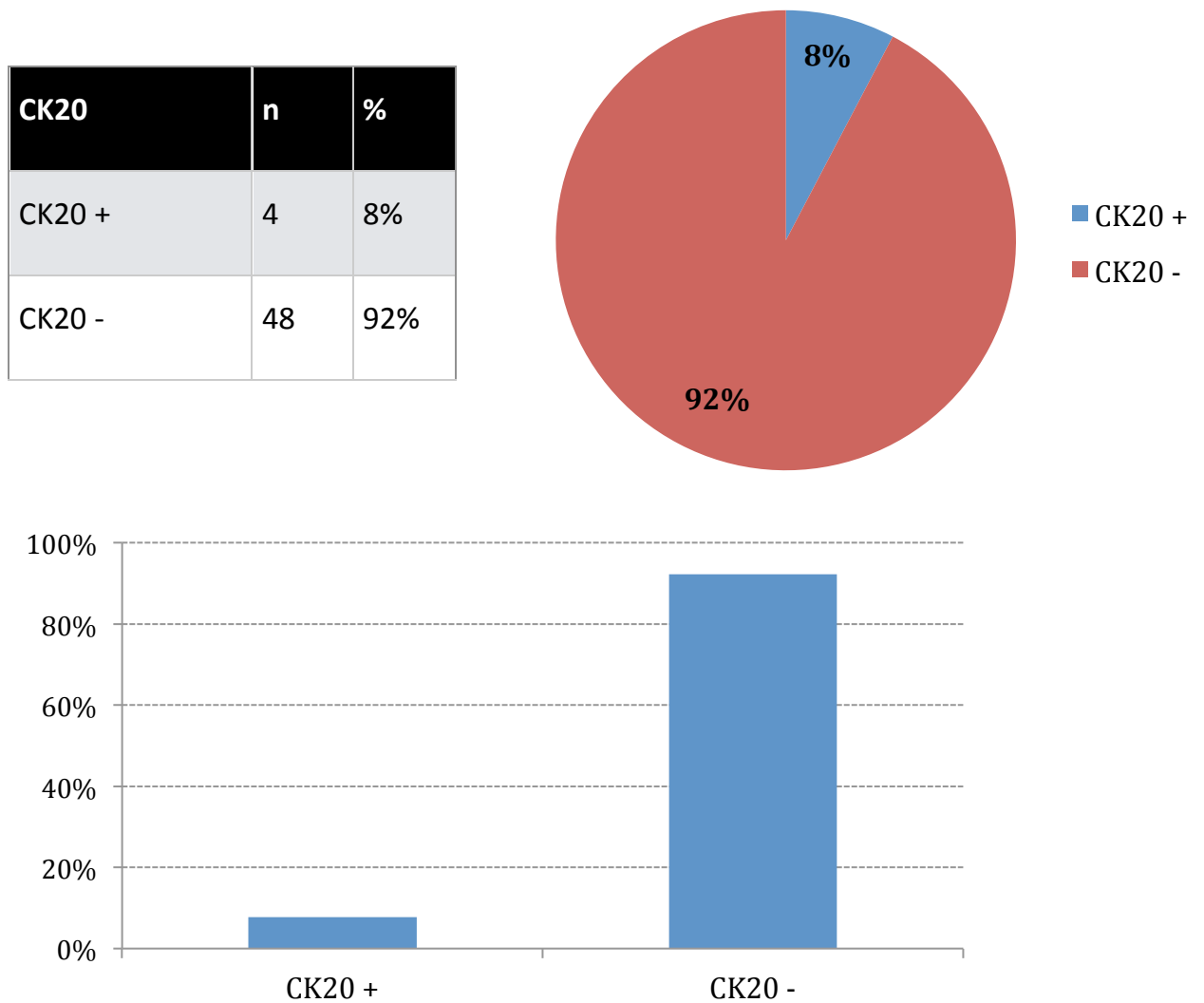


Fig. 20

La uroplaquina III tuvo tinción citoplasmática débil/moderada en todas las células de la pared del quiste en 24 casos, resultó completamente negativa en 25 casos, dos casos no fueron valorables por escaso tejido disponible y uno mostro positividad débil en las células “sombrilla”.

Uroplaquina	n	%
Uroplaquina +	1	2%
Uroplaquina +/-	24	46%
Uroplaquina -	25	48%
No valorable	2	4%

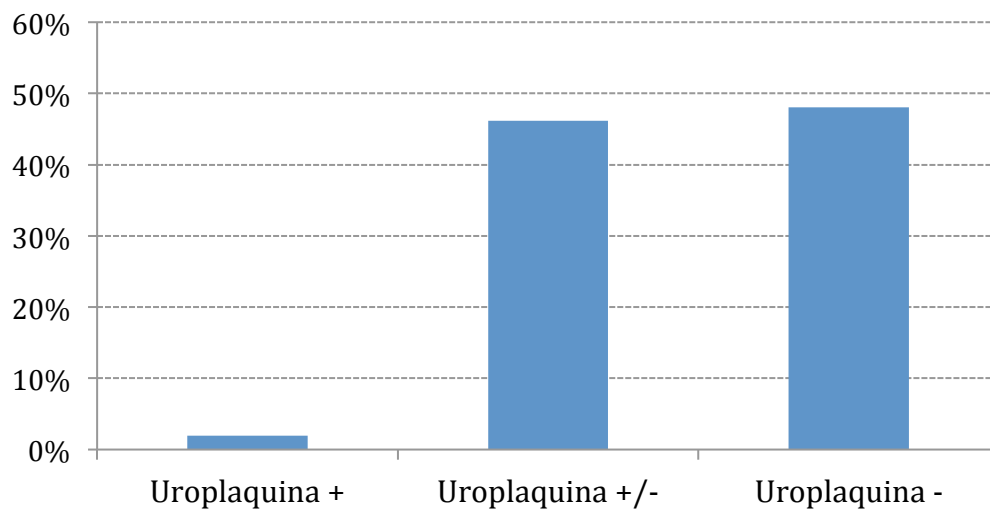
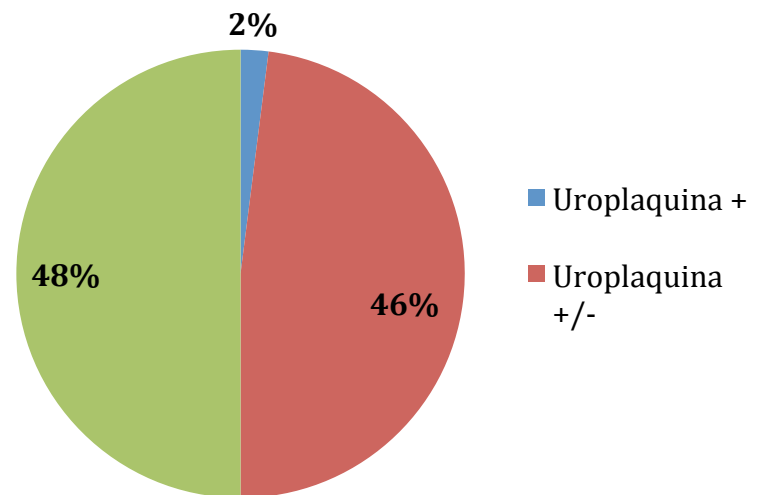


Fig. 21

GATA3 mostró tinción nuclear intensa en 30 casos, fue negativa en 14 casos, resultó positiva sólo en áreas de epitelio pseudoestratificado en 3 casos y mostró positividad focal en escasas células en 5 casos.

GATA 3	n	%
GATA 3 +	38	73%
GATA 3 -	14	27%

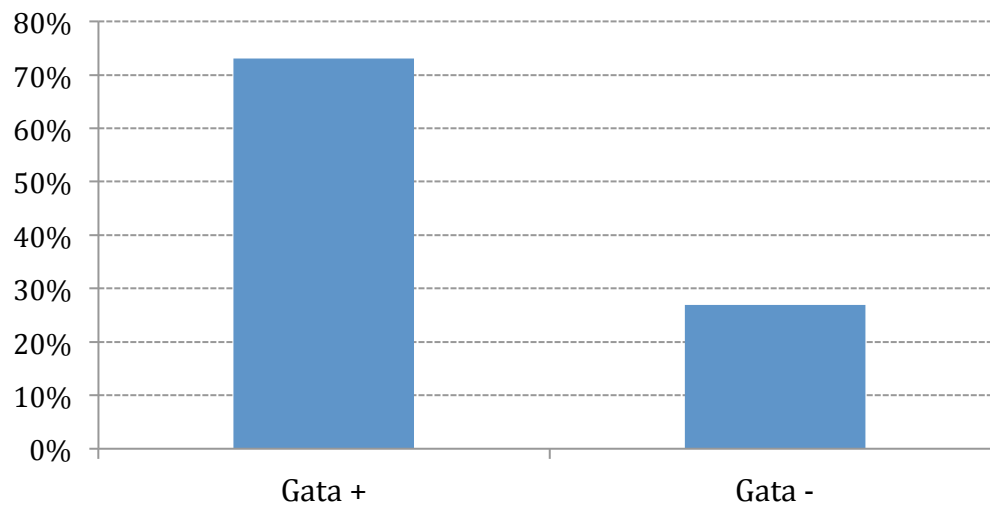
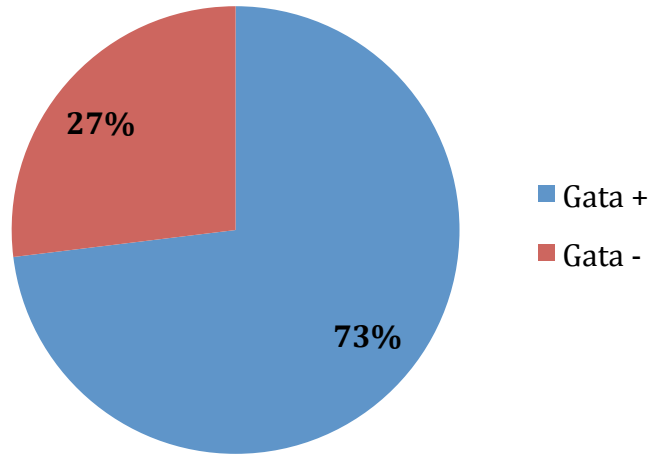


Fig. 22

QRM	CK7 +		CK7 -		CK7 +/-	
Epidermoide	0	0%	2	100%	0	0%
Mixto	19	100%	0	0%	0	0%
Uretral	30	100%	0	0%	0	0%

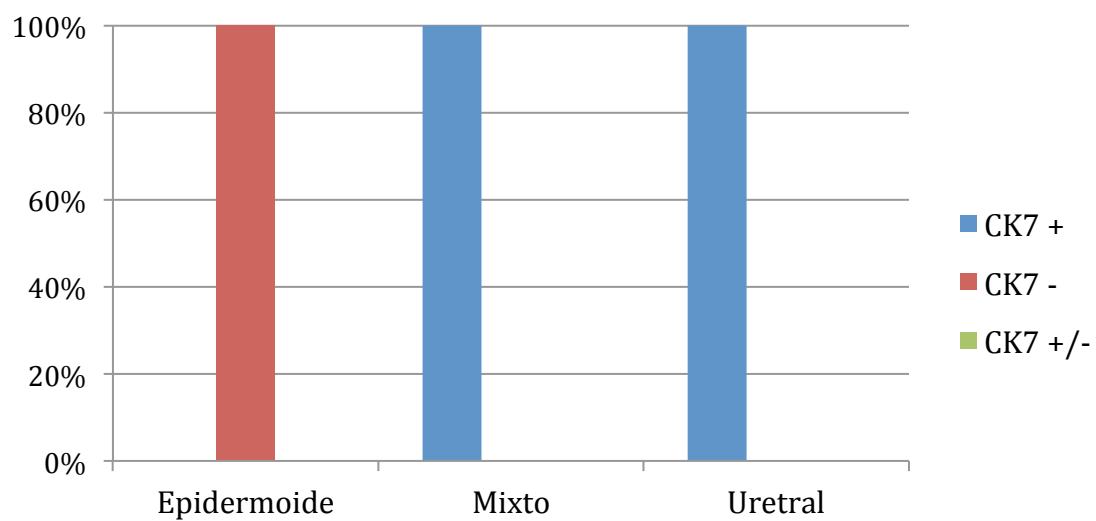


Fig. 23

Prueba exacta de Fisher: $p < 0,001$

El valor p de la prueba exacta de Fisher es muy inferior a 0,05, lo que apoya la existencia de una relación directa entre la positividad de CK7 y los QRM.

QRM	CK20 +		CK20 -	
Epidermoide	0	0%	2	100%
Mixto	3	15%	17	85%
Uretral	0	0%	30	100%

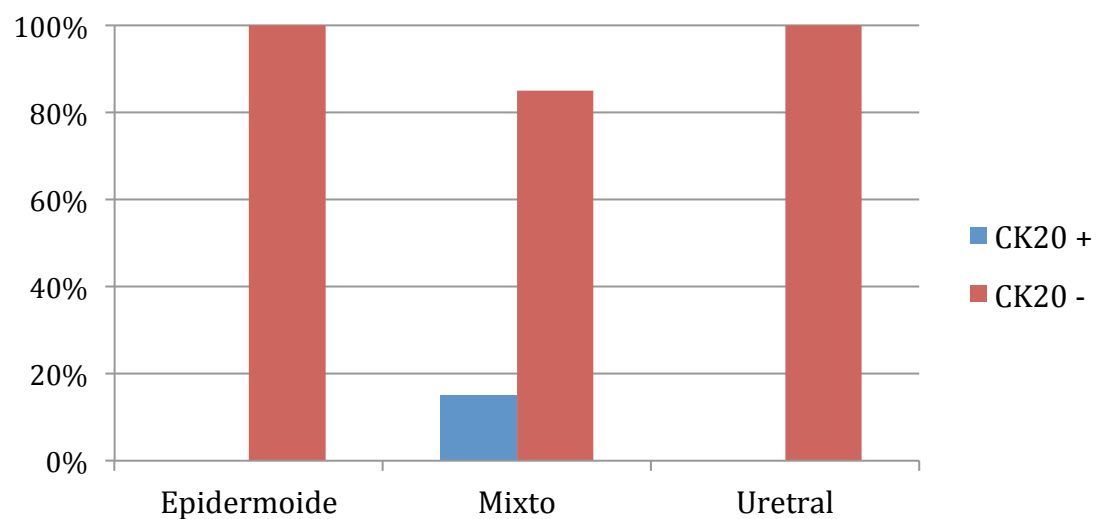


Fig. 24

Prueba exacta de Fisher: $p = 0,110$

El valor p de la prueba exacta de Fisher es claramente superior a 0,05, por lo que no tenemos evidencia de que exista relación entre QRM y CK20.

	Uroplaquina +		Uroplaquina -		Uroplaquina +/-	
Epidermoide	0	0%	2	100%	0	0%
Mixto	0	0%	10	50%	10	50%
Uretral	1	3%	13	43%	16	53%

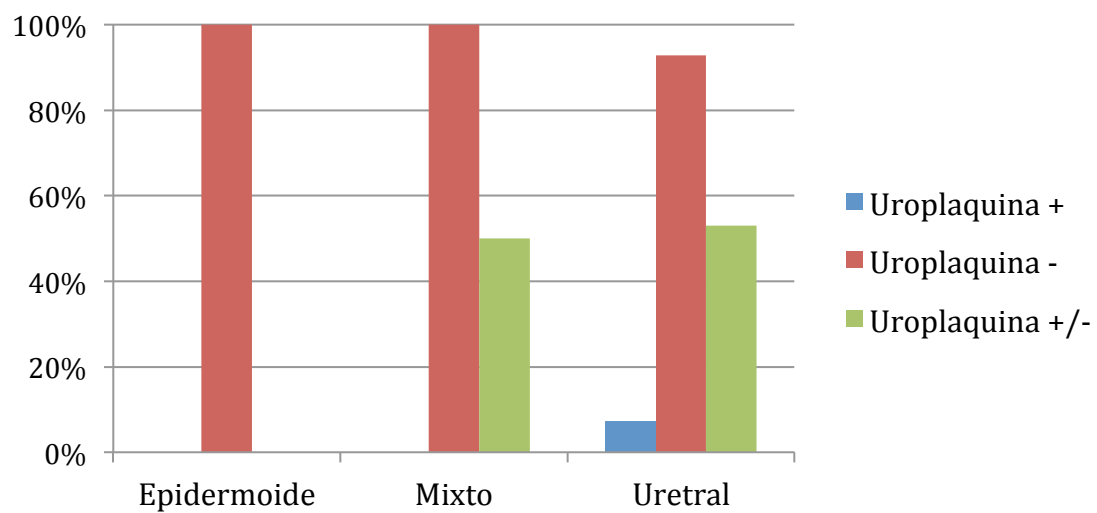


Fig. 25

Prueba exacta de Fisher: $p = 0,110$

El valor p de la prueba exacta de Fisher es claramente superior a 0,05, por lo que no tenemos evidencia de que exista relación entre QRM y la uroplaquina.

QRM	GATA +		GATA -		Odds	P
Epidermoide	1	50%	1	50%	1,0	1,000
Mixto	13	65%	7	35%	1,9	0,263
Uretral	24	80%	6	20%	4,0	0,001

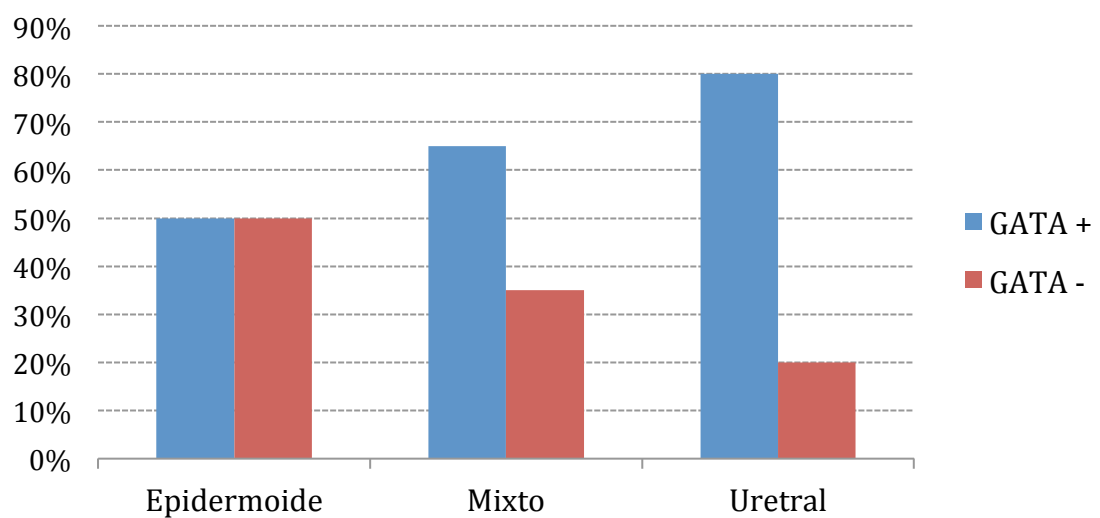


Fig. 26

Prueba exacta de Fisher: $p = 0,305$

El valor p de la prueba exacta de Fisher es claramente superior a 0,05, por lo que no tenemos evidencia de que exista relación entre QRM y GATA.

Odds y prueba exacta de la binomial

Para cada tipo de quiste calculamos la odds, que es el cociente entre el porcentaje de pacientes con GATA+ y el porcentaje de pacientes con GATA-. En el caso del quiste epidermoide sale una odds de 1 ya que es igual de probable ser GATA+ que GATA-. En el caso del quiste mixto sale una odds de 1.9, lo que implica que es casi el doble de probable ser GATA+ que GATA-. Por último para el quiste uretral la odds es 4, lo que implica que es cuatro veces más probable ser GATA+ que GATA-. En cuanto a la p de estas odds, para el quiste epidermoide es 1, para el quiste mixto es 0.263 y para el quiste uretral es 0.001. Por lo tanto en el caso del quiste uretral rechazamos la hipótesis nula y tenemos evidencia para decir que hay una mayor probabilidad de ser GATA+ que de ser GATA-.

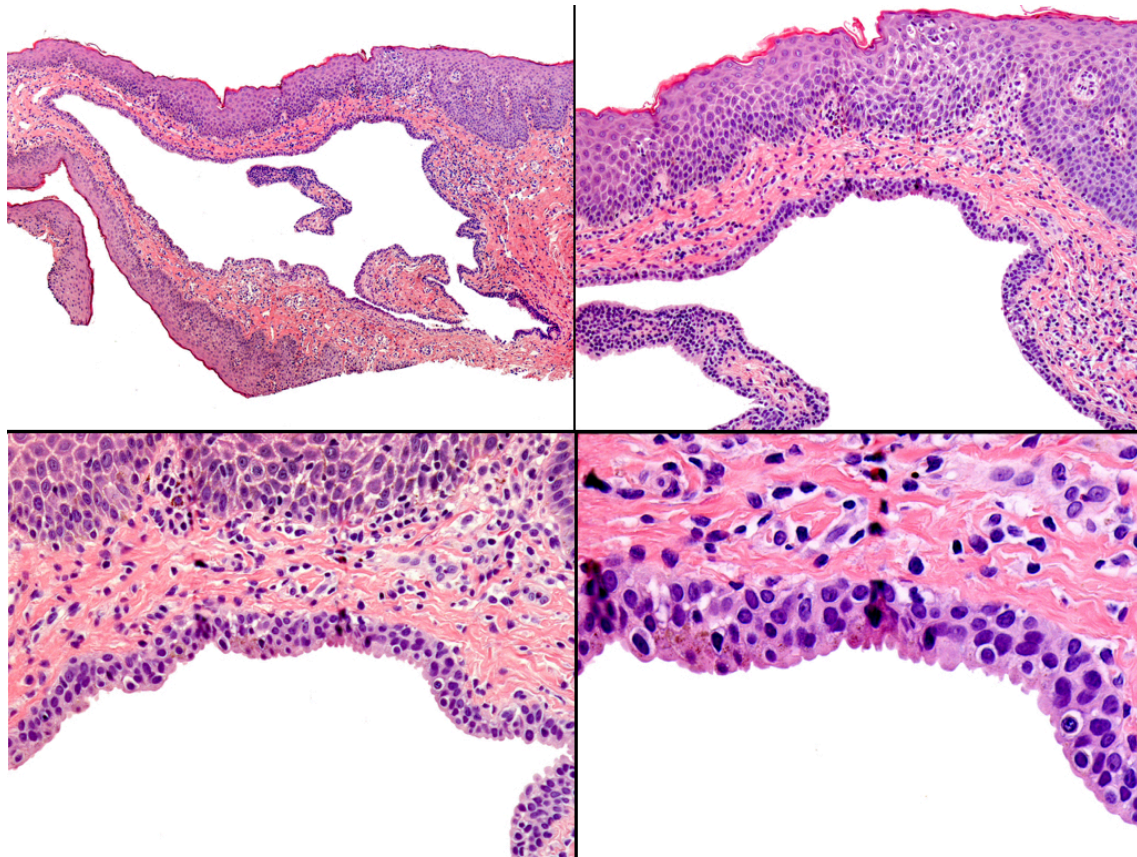


Fig. 27. Quiste de rafe medio. Tinción de hematoxilina-eosina.

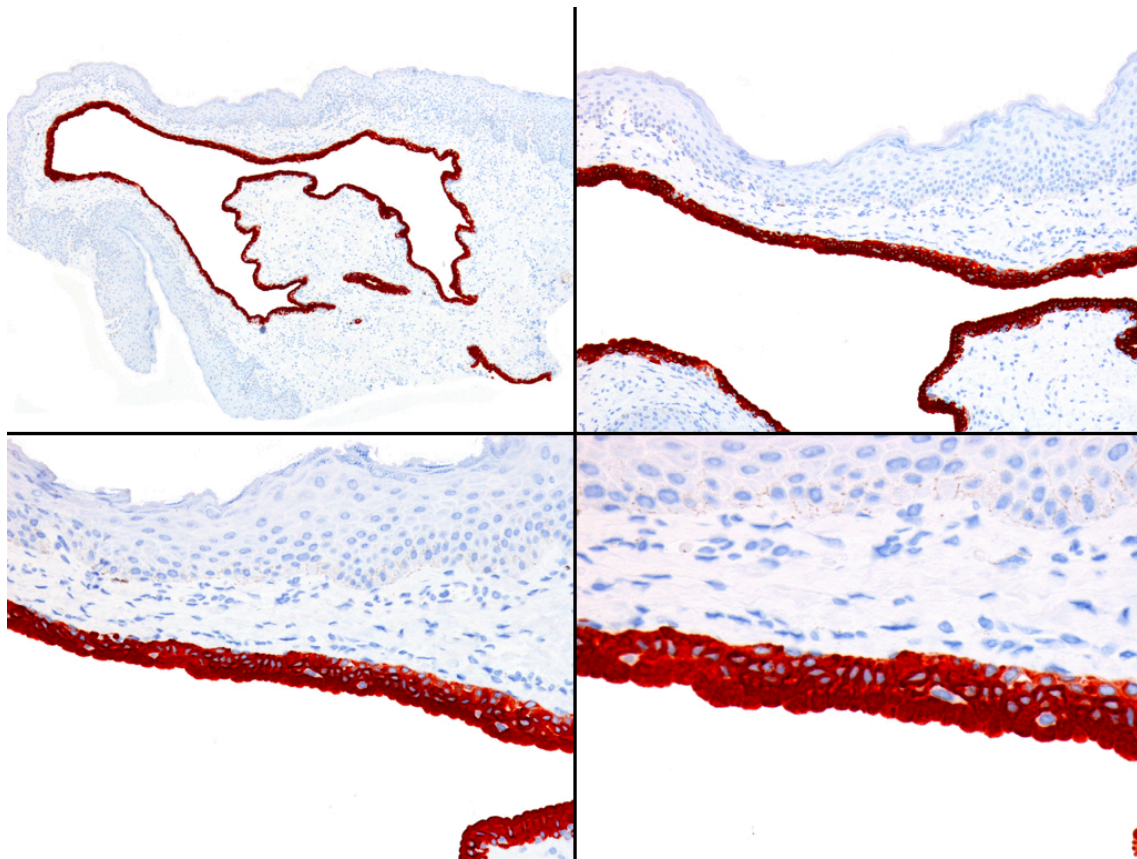


Fig. 28. Quiste de rafe medio. Tinción de CK7.

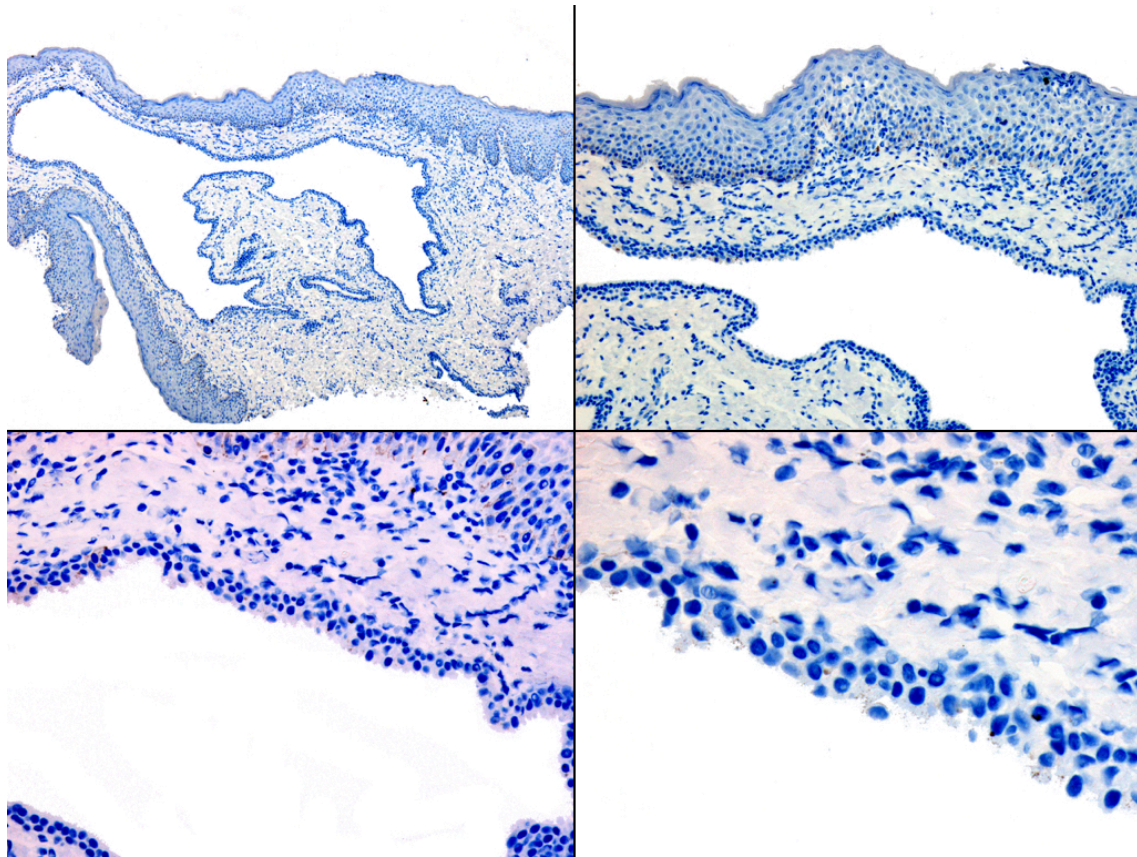


Fig. 29. Quiste de rafe medio. Tinción de CK20.

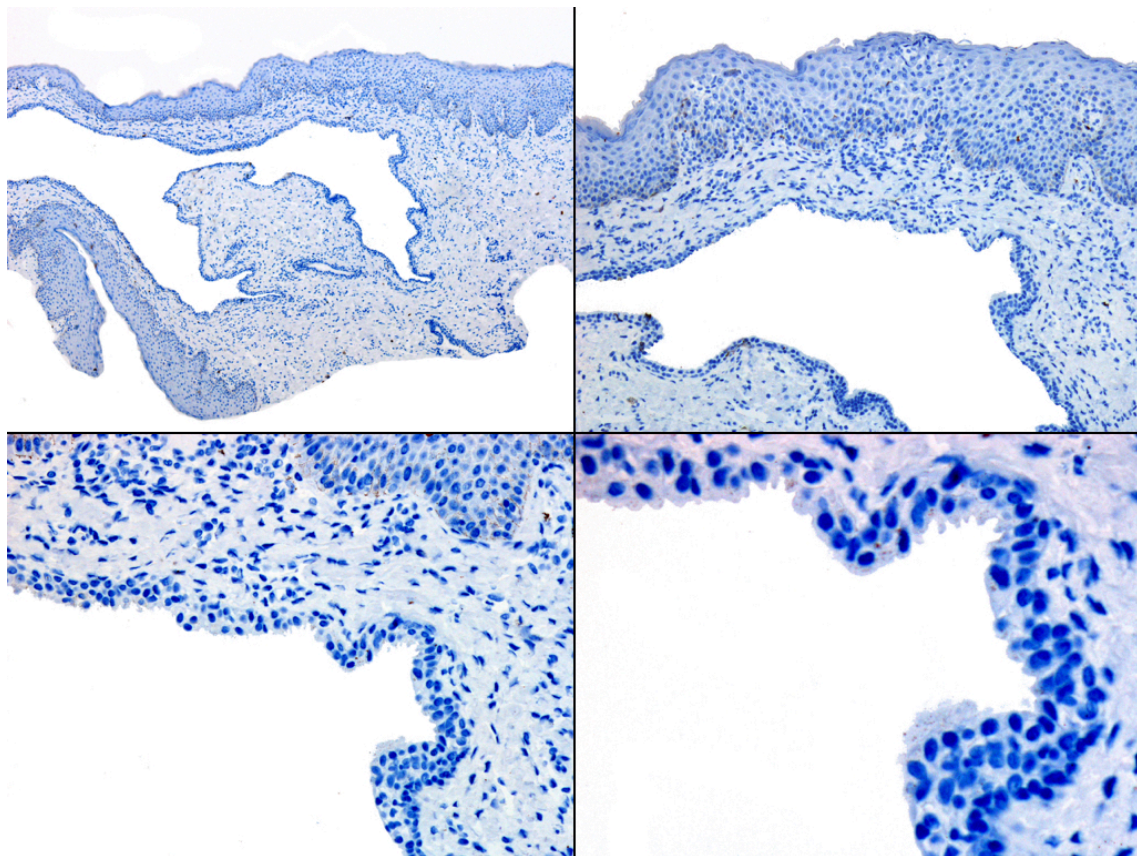


Fig. 30. Quiste de rafe medio. Tinción de Uroplaquina III.

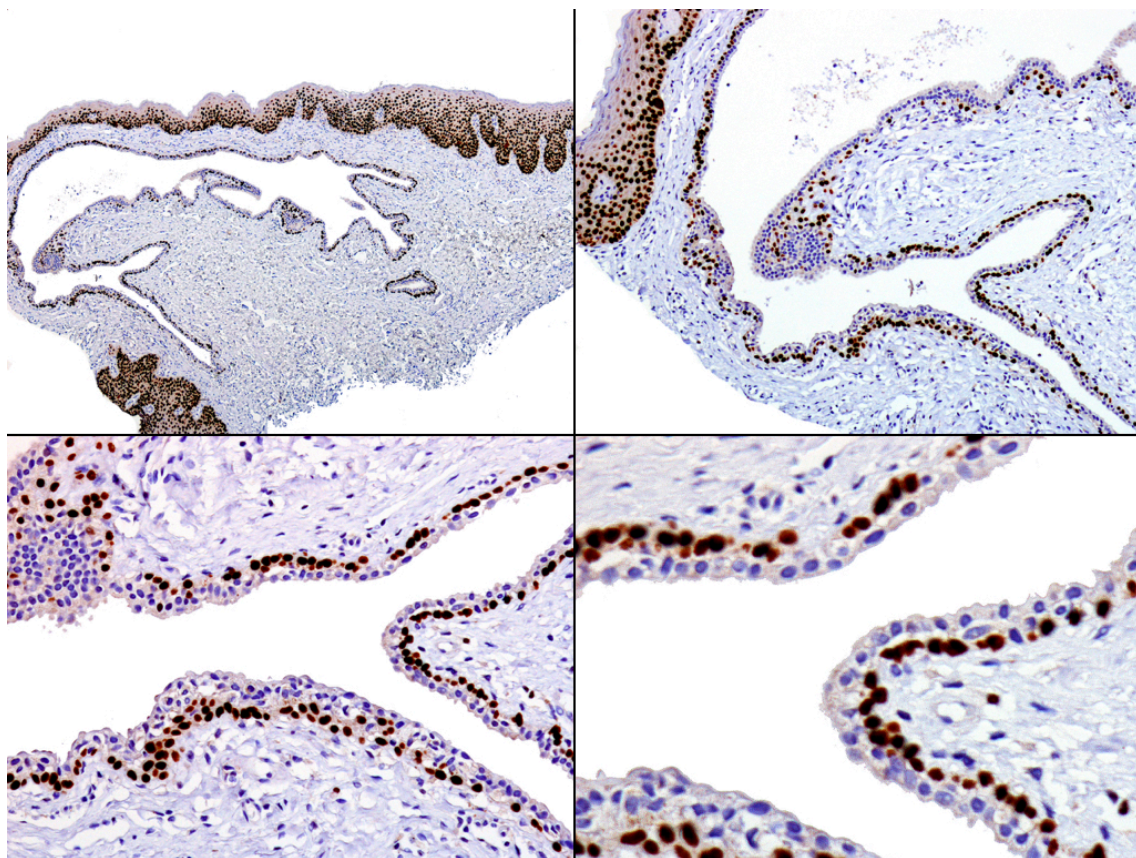


Fig. 31. Quiste de rafe medio. Tinción de p63.

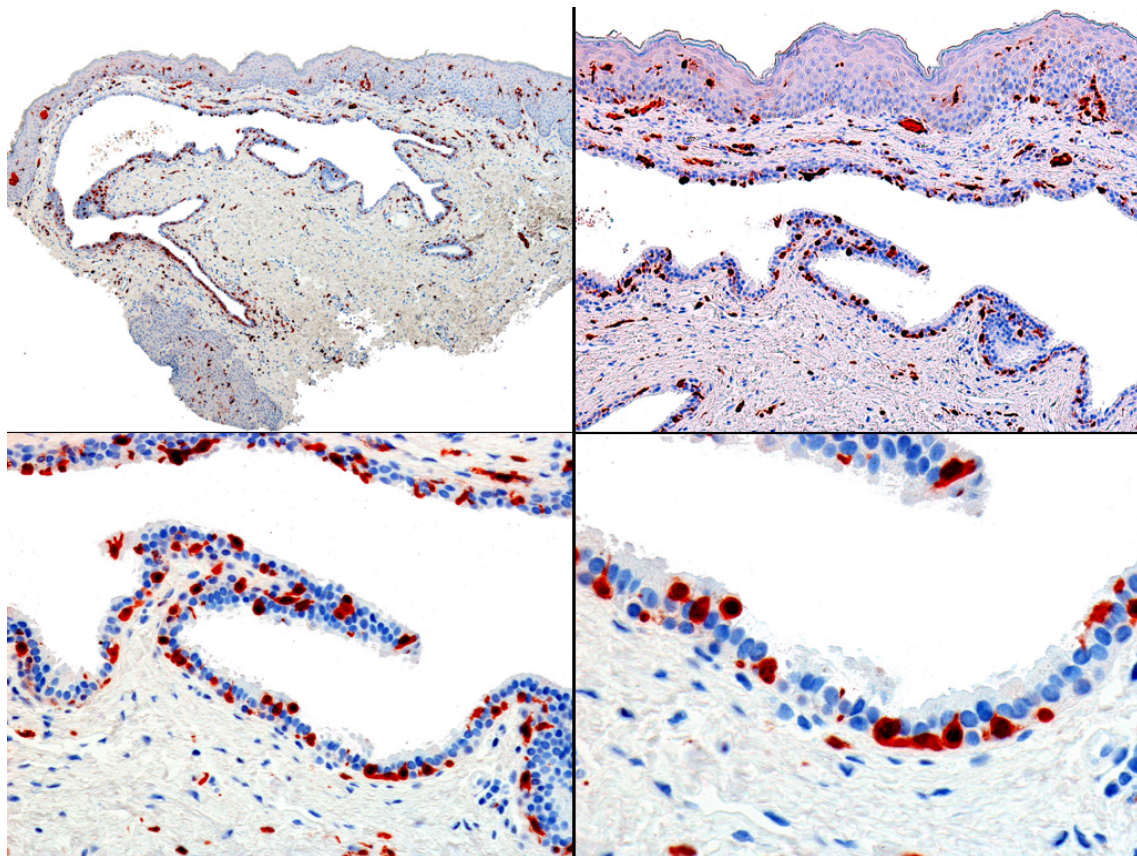


Fig. 32. Quiste de rafe medio. Tinción de proteína S-100.

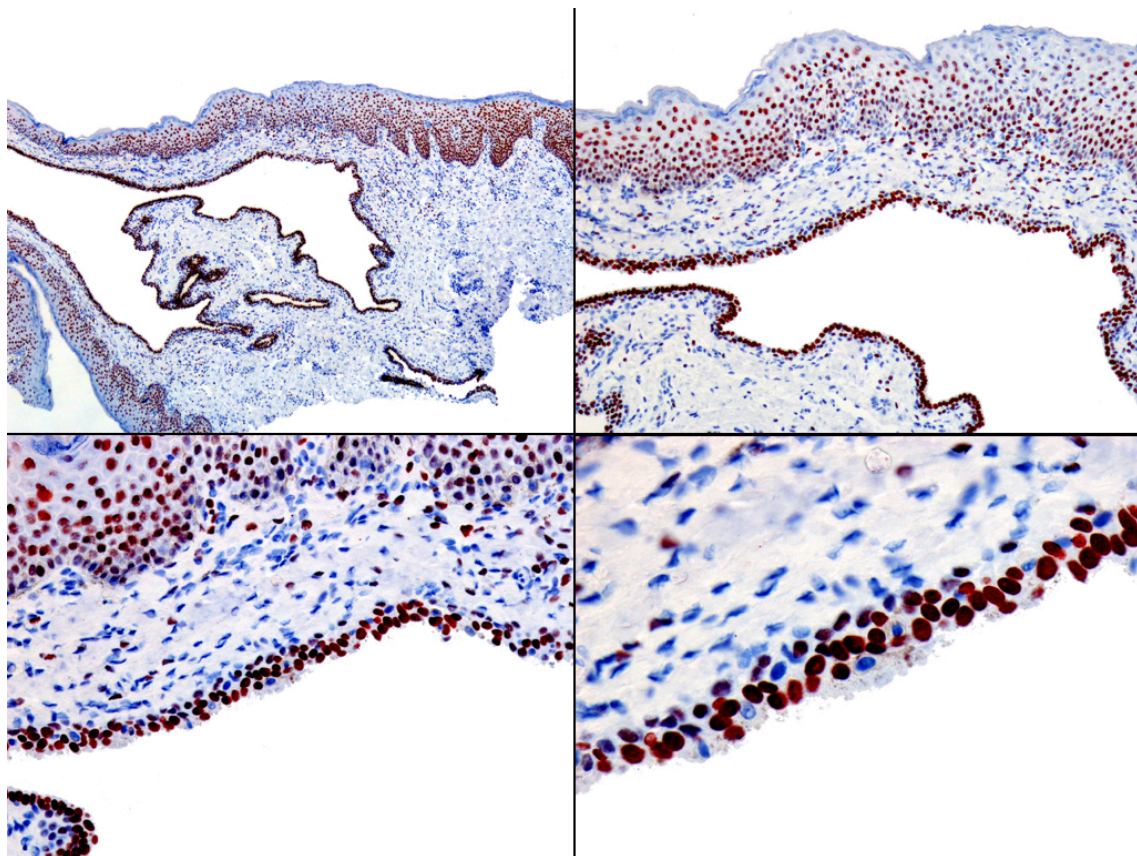


Fig. 33. Quiste de rafe medio. Tinción de GATA3.

8. DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

La mayoría de los investigadores consideran que los QRM son el resultado de una malformación en el desarrollo embriológico de los genitales masculinos⁸⁵. Durante el desarrollo embriológico fisiológico, los pliegues genitales pareados se posicionan en la base del tubérculo genital, gradualmente envuelven la placa uretral y emergen en la línea media para crear los distintos segmentos de la uretra. Un error en esta fusión embriológica originaría la aparición de un QRM.

Desde el punto de vista clínico, como sucede en la mayoría de las series publicadas, nuestros casos también estaban localizados con mayor frecuencia en la región ventral del cuerpo del pene. El diagnóstico clínico fue fácil, sobre todo cuando los casos procedían de los Servicios de Dermatología y de Cirugía Pediátrica. Aunque en varios trabajos de la literatura se refiere que los QRM son más frecuentes en la edad adulta^{33,37,40}, en nuestra serie la mayoría de los casos se diagnosticaron en la edad pediátrica (33 casos). Esta diferencia podría deberse, por un lado, a la naturaleza pediátrica de uno de los Hospitales que aportó casos a nuestro estudio y por otro, a la mayor preocupación de los padres por la aparición de cualquier lesión por banal que parezca en sus hijos. Nuestros casos fueron diagnosticados como QRM en 22 casos, en 30 casos como quistes sin especificar el tipo, dos casos como fimosis, un caso como linfangioma, uno como pseudoquiste, uno como lesión prepucial a estudio y otro sin diagnóstico clínico. No es posible comparar estos datos con los diagnósticos clínicos antes de la extirpación de los casos descritos en la literatura, ya que en la mayoría de las publicaciones no se recoge el diagnóstico de presunción.

En nuestra revisión de la literatura, hemos encontrado que los QRM son asintomáticos hasta en el 75% de los casos¹¹, lo que coincide con las características de nuestra serie, ya que el 78% de nuestros casos no provocaban ninguna sintomatología. En los pocos casos con sintomatología, los pacientes referían prurito ocasional, mayor sensibilidad en la zona e incluso disfunción eréctil en dos casos.

En los últimos años existen muy pocos casos de QRM descritos en la literatura³³. Las escasas publicaciones se han realizado preferentemente en revistas dermatológicas más que en las urológicas⁴⁰, aunque este hallazgo podría deberse a un sesgo en las revisiones bibliográficas, ya que cada especialista revisa con mayor facilidad la literatura específica de su especialidad. Como ya indicamos en la introducción, la escasez de literatura puede deberse también a que se trata de lesiones banales y asintomáticas¹¹, e incluso, a que los QRM pueden presentarse como hallazgo casual en el estudio histopatológico rutinario de piezas de postatectomía. Al igual que otros autores^{15,48}, nosotros pensamos que los QRM probablemente están infradiagnosticados^{15,48}, y se trata una patología más frecuente de lo que las escasas referencias bibliográficas parecen indicar²¹, debido entre otras causas a la ausencia de su descripción en muchos tratados de urología y/o dermatopatología³³, a las diferentes denominaciones con las que los QRM han sido descritos en la literatura, y a que muy pocas veces son motivo de consulta en Dermatología, ya que los pacientes son más frecuentemente atendidos por sus pediatras/urólogos y remitidos directamente a los cirujanos pediátricos o cirujanos generales para su extirpación. De todas formas, en nuestra opinión, solo deberían incluirse como verdaderos QRM las estructuras quísticas congénitas localizadas en el rafe y no aquellos casos adquiridos tras traumatismo, procedimiento quirúrgico o infección^{41-44,47}.

La forma más frecuente de presentación clínica es el quiste solitario y sólo un paciente de nuestra serie mostraba lesiones múltiples. Estos hallazgos también concuerdan con los descritos en la literatura. Ninguno de nuestros pacientes mostraba lesiones del tipo canal longitudinal del rafe medio, por lo que no nos es posible comparar esta variante con los escasos casos descritos en series de QRM³⁷.

Nagore et al.³⁴ postularon que las características histopatológicas de los QRM se relacionan con su origen embriológico y patogenia, ya que el epitelio que tapiza el quiste muestra características diferentes dependiendo de la porción de la uretra de dónde derive^{40,58,83}. La porción distal de la uretra tiene un origen ectodérmico y se halla revestida por epitelio escamoso estratificado, mientras que la porción proximal es de origen endodérmico y se halla revestida por epitelio columnar pseudoestratificado^{1,84}. Por lo tanto, el epitelio que reviste los QRM será estratificado y escamoso no queratinizante cuando se origina en la porción más distal de la uretra, y se observará un epitelio columnar⁸⁵ y pseudoestratificado⁴⁰ cuando se desarrolle a partir del resto proximal de la uretra^{13,34}. En algunos casos se puede observar ambos tipos de epitelio tapizando la cavidad quística, lo que puede reflejar el desarrollo del QRM en la zona de transición entre ambas porciones de la uretra⁸⁶

El espesor del epitelio que reviste el quiste muestra un grosor variable entre una y doce hileras de células, con un espesor medio de seis capas celulares y, como regla, nosotros observamos que los quistes más grandes tienen la pared más delgada, lo que probablemente refleja un estado de dilatación y compresión del contenido del quiste sobre el epitelio de la pared.

De los cuatro patrones histopatológicos de QRM descritos en la literatura^{33,40,53}, los casos de nuestra serie se distribuían de la siguiente manera:

- a) El tipo uretral fue el más frecuente (29 casos), y la lesión consistía en un quiste revestido por un epitelio de tipo urotelial^{1,87} (epitelio columnar pseudoestratificado), representando el 57,7% de todos los casos. Esta frecuencia es similar a la descrita en la literatura revisada, siendo el tipo más frecuente en todas las series, aunque en la mayoría de ellas el porcentaje era aún más alto que en la nuestra, cercano al 70%^{33,37,40,53}.
- b) El tipo epidermoide (2 casos), consistía en una cavidad quística tapizada por un epitelio estratificado de células escamosas^{3,15,88,96} y sin anejos cutáneos⁹⁶ y, en nuestra serie representaba sólo un 3,9 % de los casos. Este hallazgo contrasta con lo descrito en la literatura, ya que en las series revisadas el QRM de tipo epidermoide representa el 10% -10,9% de los casos^{33,37,40,53}. Probablemente estos porcentajes mayores en algunas series descritas se deben a que algunos autores incluyeron en sus series QRM secundarios a traumatismos, infecciones o cirugía, antecedentes que no existían en nuestros casos.
- c) El tipo glandular muestra estructuras glandulares intraepiteliales bien constituidas⁹⁷ y nosotros no encontramos ningún ejemplo de esta variante en nuestra serie. Este tipo derivaría de las glándulas periuretrales de Littre en localización ectópica³. En la literatura no se especifica la frecuencia de este tipo de QRM, por lo que tampoco se puede establecer una comparación con nuestra serie. Como la mayoría de nuestros casos eran en niños prepuberales, y las glándulas de Littre sólo se llegan a activar durante la excitación sexual, podría ser que no haya habido tiempo suficiente para su desarrollo postpuberal y esto podría explicar que no existiese ningún caso de este tipo histopatológico en nuestra serie.

d) El tipo mixto fue el segundo tipo en orden de frecuencia en nuestra serie (21 casos). En estos casos el QRM aparece tapizado por una mezcla de elementos descritos en los tipos anteriores^{15,33,37,53,97,98}, incluyendo el epitelio uretral con metaplasia escamosa parcial, epitelio uretral con células mucinosas aisladas o combinaciones de los anteriores con el epitelio de tipo escamoso. Los casos de esta variante en nuestra serie representan el 38,5 % del total y esta frecuencia coincide con la descrita en la literatura, ya que en todas las series aparece como el segundo tipo más frecuente⁴⁰, aunque, en contraste con nuestra serie, en otras series este tipo de QRM no supera el 5% de los casos^{33,37,53}.

Desde el punto de vista patogénico, nosotros, como la mayoría de los autores, consideramos que los QRM se formarían durante la fusión de los pliegues uretrales. Cualquier tejido atrapado fuera del surco uretral puede conducir a un sobrecrecimiento anómalo, que originará la formación de quistes o lesiones tipo canal del rafe medio de los genitales. Como hemos indicado anteriormente, la naturaleza de la pared epitelial del quiste depende del segmento uretral atrapado. Si el tejido atrapado es la porción proximal de la uretra, la pared del quiste debería contener epitelio urotelial, mientras que si por el contrario, la porción atrapada es el segmento distal de la uretra, entonces podemos esperar que el quiste esté revestido por un epitelio escamoso epidermoide, y si el tejido atrapado incluye a las glándulas periuretrales, entonces el epitelio será glandular. Cuando dos o más tipos de tejidos son atrapados y desarrollan evaginaciones en el interior, los QRM estarán revestidos por un epitelio mixto.

Se han descrito otros hallazgos histopatológicos poco frecuentes del QRM^{42,60}, que incluyen la presencia de células mucinosas. En nuestra serie sólo 11 de los casos mostraban metaplasia mucinosa. No hemos encontrado ni en nuestros casos ni en la revisión de la literatura ninguna característica clínica (localización, apariencia clínica, sintomatología asociada, etc) ni epidemiológica (edad de presentación) que permita diferenciar los quistes con células mucinosas respecto a otros tipos de QRM.

A diferencia de la patogenia postulada por Kazakov et al. en su monografía de *Tumores Anexiales Cutáneos*¹⁵⁷, nosotros pensamos que los QRM de tipo epidermoide no son auténticos quistes infundibulares, ya que carecen de capa granulosa y por tanto no muestran queratinización de tipo infundibular. En nuestra serie, solo encontramos dos lesiones con queratinización infundibular (con una capa granulosa bien desarrollada, abundantes gránulos de queratohialina y dando lugar a una queratina hojaldrada, basófila y ortoqueratósica) y probablemente estos dos casos eran los únicos quistes infundibulares auténticos y por eso fueron excluidos de nuestra serie final de casos.

Las células ciliadas en la pared epitelial de los QRM son un hallazgo muy raro, con sólo 5 casos descritos en la literatura anglosajona^{58,60}. En su patogenia se ha postulado que probablemente estas células ciliadas aparecen de manera secundaria a cambios metaplásicos por irritación local^{58, 87}, aunque en nuestra opinión esta hipótesis patogénica es poco verosímil, ya que numerosos quistes cutáneos superficiales tapizados por distintos tipos de epitelio están sujetos a frecuente roce e irritación y, sin embargo, la presencia de cilios en su pared epitelial es excepcional. En cualquier caso, en nuestra serie sólo dos casos de QRM mostraban un epitelio ciliado en su pared, sin que, por otro lado, estos dos QRM mostrasen ninguna característica clínica o epidemiológica distintiva que permitiese explicar la presencia de cilios en su pared.

Aunque se definen como “quistes” del rafe medio, estas lesiones también pueden presentarse como una induración tipo cordón o canal a lo largo del rafe medio³⁷. La descripción de estos casos con morfología cordonal en la literatura es excepcional⁸⁸ y nosotros no hemos encontrado ningún ejemplo de este tipo en nuestra serie. Los autores de los escasos casos descritos postulan la presencia de un seno intradérmico lineal de forma arrosariada a lo largo del rafe medio formado por la confluencia de numerosas cavidades quísticas como explicación patogénica más plausible de esta peculiar morfología clínica.

Las paredes de los QRM suelen ser lisas y de espesor delgado cuando el quiste está lleno de contenido, mientras que si el quiste está colapsado la pared aparece anfractuosa e irregular, como sucede en otras lesiones quísticas. En nuestra serie, el tejido conectivo alrededor de los QRM fue considerado como dermis normal de la piel del pene, y en sólo cuatro casos se encontró un infiltrado inflamatorio linfocitario periférico. En la literatura sólo se ha descrito inflamación periquística en los casos que estaban infectados. Esto sucedió en 1 de los 28 casos de la serie descrita por Cole y Helwig³, y áreas de infiltrado inflamatorio mixto moderado se han descrito también en un caso de otra serie⁵³, así como la presencia de reacción granulomatosa con células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño en otros dos casos^{12,21}, y un estroma fibroso denso parcialmente hialinizado en otro caso³⁷. En la mayoría de los casos descritos un anillo delgado de tejido conectivo fibroso rodeaba los quistes³, hallazgo también observado en la mayor parte de nuestros casos, que nosotros interpretamos como la dermis normal periquística comprimida por el contenido del quiste.

La variante de QRM pigmentada es excepcional y en nuestra revisión de la literatura sólo hemos encontrado descripciones de menos de una decena de casos^{50,53,56,91}. Los autores que describieron estos casos interpretaron la pigmentación

como el resultado de la presencia de melanocitos y pigmento melánico en el epitelio de revestimiento. Histopatológicamente se observaban gránulos de melanina en el citoplasma de las células basales del epitelio que tapizaba el quiste y, ocasionalmente, también en las capas más altas. También se observaban melanocitos dendríticos intercalados con las células epiteliales y melanófagos subepiteliales^{53,56}. Estos quistes pigmentados fueron descritos por primera vez hace décadas, y sin embargo se han descrito muy pocos hasta la fecha, sobre todo en forma de casos aislados. Las series de casos son rarísimas⁹⁸. En nuestra serie, ninguno de los QRM mostró ningún tipo de pigmentación observable ni clínica ni histopatológicamente. Posiblemente la migración de melanoblastos indiferenciados desde la cresta neural hasta el urotelio explicaría la etiología de esta rara variante pigmentada de QRM, pero al no tener ningún ejemplo en nuestra serie no pudimos investigar inmunohistoquímicamente la presencia de melanocitos en la pared quística. De todas formas, en tres casos nosotros realizamos tinción inmunohistoquímica con proteína S100 tratando de identificar células mioepiteliales, pero esta tinción no demostró la presencia de células mioepiteliales ni de melanocitos en el espesor de la pared epitelial del quiste.

Si tenemos en cuenta la escasez de casos de QRM descritos en la literatura hasta la fecha, nuestra serie recopila el mayor número de ejemplos que han sido estudiados con un amplio panel inmunohistoquímico, lo que nos permite especular con base histopatológica sobre su posible etiopatogenia. El panel inmunohistoquímico estudiado, que incluía GATA3, como el más reciente marcador de urotelio, así como la intensa positividad de la CK7, apoyan un origen urotelial del epitelio que tapiza los QRM. En la mayoría de nuestros quistes el epitelio estaba compuesto de varias capas de epitelio columnar pseudoestratificado, con citoplasma claro o pálido, similar al epitelio uretral y mostrando su mismo perfil inmunohistoquímico (CK7+/CK20-). La CK7 fue

intensamente positiva en casi todos los casos, pero en las formas mixtas con diferenciación escamosa era positiva en áreas de epitelio pseudoestratificado y negativa en las áreas escamosas. La CK7 fue negativa en los dos quistes cuya pared era enteramente de tipo epidermoide, como era esperable al ser un marcador habitualmente negativo en las áreas escamosas. En general, la positividad de CK7 era intensa, excepto en dos casos en que fue más débil, sin que la revisión de las características histopatológicas de estos dos casos mostrara ningún hallazgo diferencial con el resto de los quistes, que nos permitiera plantearnos una posible causa de esa diferente inmunoeexpresión. Por lo tanto, la CK7 resulta un buen marcador para aquellos quistes cuyo epitelio sea de tipo urotelial o para los mixtos con áreas uroteliales, pero no es útil en el diagnóstico de la variante escamosa de QRM.

Clásicamente se ha considerado que la CK20 es negativa en todos los QRM¹⁴ y nuestros resultados también corroboran estos hallazgos. Sin embargo, nosotros hemos observado que este marcador resalta las áreas de metaplasia mucinosa, aunque este hallazgo sólo se observó en 4 de los 11 casos con dicha diferenciación. Por lo tanto, la CK20 podría resultar útil como marcador inmunohistoquímico para identificar áreas con metaplasia mucinosa poco evidentes con hematoxilina-eosina.

Ninguno de nuestros casos de QRM eran de tipo glandular, ya que no encontramos ninguna glándula túbulo-alveolar o túbulo-acinar en el espesor del epitelio quístico, aunque sí se observaron células mucinosas intercaladas en el epitelio de algunos de nuestros casos. Como hemos señalado, el hallazgo de glándulas mucosas intraepiteliales se explicaría por su patogenia en el desarrollo anómalo de las glándulas periuretrales ectópicas de Littre.

La uroplaquina III ha sido tradicionalmente considerada como un buen marcador urotelial^{110,112} Sin embargo, en nuestra experiencia, la expresión de este marcador en nuestra serie de QRM ha sido muy débil o negativa, por lo que consideramos que se trata de un marcador poco útil para valorar un posible origen urotelial de la pared que tapiza los QRM.

Nuestra serie es el primer estudio de GATA3 en QRM y los hallazgos observados también apoyan el origen urotelial de la mayoría de estos quistes, que son aquellos quistes revestidos por epitelio columnar pseudoestratificado. Aunque en nuestra serie encontramos 6 casos de QRM tapizados por epitelio de tipo urotelial en los que GATA3 resultó negativo y en otro caso sólo presentó positividad focal en células aisladas, es posible que estos hallazgos se deban al hecho de que los QRM son el resultado de una disembriogénesis, y por lo tanto el epitelio que los tapiza sería un epitelio inmaduro y su inmunofenotipo no sería exactamente idéntico el de un epitelio urotelial maduro y bien desarrollado.

El GATA3 en los dos QRM de tipo epidermoide resultó negativo en un caso y positivo en el otro, pero al tratarse sólo de dos casos no podemos establecer ninguna conclusión sólida, aunque sí parece que su inmunofenotipo era distinto al del resto de los QRM de nuestra serie con diferenciación urotelial. Estos QRM epidermoides eran

CK7, CK20 y uroplaquina III negativos y positivos para GATA3 sólo en la mitad de los casos. Por lo tanto, aunque la expresión de GATA3 puede ser un apoyo para el diagnóstico y nos permite un mejor conocimiento etiopatogénico de la entidad, no es absolutamente sensible y su negatividad no excluye el diagnóstico de QRM. La positividad de GATA3 en el espesor de la epidermis normal nos ha servido como control interno para valorar los resultados en el epitelio de los QRM, validando la negatividad de algunos casos pese a una realización de una técnica inmunohistoquímica correcta.

Aunque deberían realizarse estudios de expresión de GATA3 en series más amplias de QRM, nuestros hallazgos apoyan la idea de que la presencia o ausencia de expresión de GATA3 en los QRM constituye un marcador inmunohistoquímico de gran utilidad para esclarecer su histogénesis y su expresión podría ser variable en función del subtipo de QRM estudiado.

Existe bastante confusión en la literatura en el diagnóstico diferencial histopatológico entre el QRM y el cistoadenoma apocrino, debido a que los QRM pueden presentar metaplasia apocrina¹⁵, y, de hecho, algunos ejemplos de QRM han sido descritos en la literatura, a nuestro entender de forma errónea, como cistoadenoma apocrino del pene¹⁸ e incluso algunos autores ponen en duda la existencia de verdaderos QRM⁹⁰. Actualmente sigue existiendo controversia respecto a si en realidad esos casos descritos como cistoadenoma apocrino del pene son auténticos hidrocistomas apocrinos o representan ejemplos de QRM⁹⁰. El cistoadenoma apocrino es un tumor quístico que se localiza con más frecuencia en la cara. El estudio inmunohistoquímico revela que se trata de una proliferación quística adenomatosa de la porción secretora de la glándula apocrina, con escaso componente ductal acompañante. La globulina 1 de la grasa de la leche humana (*human milk fat globulin 1*, HMFG1), que aparece en el tejido mamario

normal y en la porción secretora de la glándula apocrina, también se expresa en el cistoadenoma apocrino⁹⁰, pero no en el epitelio urotelial²¹. De ahí la importancia de realizar estudio inmunohistoquímico de HMFG1 para clarificar el diagnóstico diferencial histopatológico entre QRM y cistoadenoma apocrino, ya que la principal diferencia en el inmunofenotipo de estas dos lesiones es la expresión de HMFG1 en el cistoadenoma apocrino. No existen casos descritos de QRM que expresen HMFG1, excepto algún caso aislado en el que esa expresión fue muy débil y sólo se observó focalmente en el borde luminal⁹⁰. Por lo tanto, parece que el estudio de la expresión inmunohistoquímica de HMFG1 puede ser útil para diferenciar el QRM del cistoadenoma apocrino, aunque es difícil extraer una conclusión firme, ya que los cistoadenomas apocrínos de pene son muy raros e incluso hay quien opina que no existen⁹⁰. En cualquier caso, sería fundamental estudiar inmunohistoquímicamente HMFG1 en todos los casos que se quiera establecer un diagnóstico de cistoadenoma apocrino de pene con seguridad, ya que el análisis de la expresión de CKs no es útil en este diagnóstico diferencial entre estas dos entidades, porque la expresión de CKs en el cistoadenoma apocrino puede ser muy variable⁹⁰. Por lo tanto, para distinguir el QRM del cistoadenoma apocrino se debe tener en cuenta su localización anatómica en la línea media del rafe, la pared generalmente pseudoestratificada, la ausencia o escasez de células mioepiteliales, la ausencia de secreción por decapitación y la falta de expresión de HMFG1 en los QRM^{21,90}. En la literatura, sólo hemos encontrado un estudio describiendo positividad de GATA3 en cistoadenomas apocrínos, por lo que este marcador no resulta útil en el diagnóstico diferencial histopatológico entre QRM e hidroquistoma apocrino¹¹⁵. Nosotros no disponemos en nuestro panel inmunohistoquímico del HMFG1, por lo que no pudimos investigar este marcador en nuestra serie de QRM.

Otro punto de interés es si existe o no una contrapartida en el sexo femenino del QRM del varón, que se produzca como consecuencia de un defecto en el desarrollo embriológico del aparato genital femenino. Parece que la contrapartida del QRM en las mujeres se restringe al periné y podría corresponder al denominado quiste paramesonéfrico mucinoso o quiste mülleriano^{155, 156}. Otros autores como Conejo-Mir et al.¹⁵⁸ han descrito una lesión que denominaron quiste ciliado y mucoso de la vulva. En cualquier caso se trata de una lesión muy poco frecuente y se localiza en la vulva de mujeres jóvenes, presentando un epitelio ciliado y mucosecretor y es discutible si esta lesión es el equivalente femenino del QRM en el varón.

9. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

1. Los QRM son lesiones poco frecuentes que se observan en la edad pediátrica a lo largo del rafe medio de los varones, con una frecuencia que varía entre 5 a 8 casos nuevos por cada 100.000 biopsias en los Servicios de Anatomía Patológica/año.
2. Los QRM son lesiones solitarias, asintomáticas, con aspecto quístico y que miden entre 2 y 11 mm de diámetro máximo.
3. El epitelio que tapiza los QRM muestra una morfología similar a la del urotelio, con una hilera basal de células columnares y varias capas de células cuboideas. El espesor de esta capa de células cuboideas oscila entre 2 y 6 hileras de células.
4. Hallazgos histopatológicos inconstantes en la pared de los QRM consisten en la presencia de secreción por decapitación (27 de nuestros 52 casos), células mucinosas (11/52 casos) y cilios en el borde luminal (2/52 casos). Se observó metaplasia escamosa en 15/52 casos.
5. No hemos observado la presencia de melanocitos y la mayoría de las lesiones carecen de células mioepiteliales en la periferia de la pared del quiste.
6. En nuestra serie, 29 casos eran QRM de tipo uretral, 2 casos eran de tipo epidermoide, ningún caso era de tipo glandular y 21 casos eran de tipo mixto.
7. Inmunohistoquímicamente, el epitelio de la pared de los QRM expresa CK7, uroplaquina III y GATA 3. No se observa positividad de CK20.
8. La CK7 muestra una positividad difusa y se observó en 50 de nuestros casos. Sin embargo, las áreas de metaplasia escamosa pierden expresividad de esta CK7.
9. En 4 de los 11 casos con metaplasia mucinosa la CK20 resultó positiva en las áreas metaplásicas.
10. La uroplaquina III mostró un patrón de tinción difuso en 24 de nuestros casos.

11. El GATA 3 mostró un patrón de tinción nuclear en todos los núcleos de las células epiteliales que tapizaban la cavidad quística de la lesión en 38 de nuestros casos.
12. La intensa expresión de GATA3 en la mayoría de nuestros casos de QRM apoya la naturaleza urotelial del epitelio que tapiza estos quistes.

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Navarrete Franco G, Domínguez Serrato MA, Molina Hernández AI. Quiste del rafe medio del pene. Rev Cent Dermatol Pascua 2010;19:19-21.
2. Sánchez-Conejo Mir J, Moreno-Giménez JC, Camacho Martínez F. International dermatosurgery: genitoperineal cyst of the median raphe. J Dermatol Surg Oncol 1984;10:451-454.
3. Cole LA, Helwig EB. Mucoid cysts of the penile skin. J Urol 1976;115:397-400.
4. Velasco E. Quistes mucoides de la piel del pene. Urol Colomb 1993;3:99-104.
5. Paslin D. Urethroid cyst. Arch Dermatol 1983;119:89-90.
6. Ahmed A, Jones AW. Apocrine cystadenoma: a report of two cases occurring on the prepuce. Br J Dermatol 1969;81:899-901.
7. Grosshans EM. Raphe cyst or apocrine cystoadenoma of the glans penis. Arch Dermatol 1984;120:1279-1280.
8. De Dulanto F, Armijo-Moreno M, Camacho-Martínez F. Hidradénome nodulaire (cystadénome apocrine) du pénis. Ann Dermatol Syphiligr 1973;100:417-422.
9. Powell RF, Palmer CH, Smith EB. Apocrine cystadenoma of the penile shaft. Arch Dermatol 1977;113:1250-1251.
10. Marsch WC. Epidermoid metaplasia in apocrine cystadenoma of the penis. An ultrastructural analysis. Arch Dermatol Res 1984;276:170-177.
11. Koga S, Arakaki Y, Matsuoka M, Ohyama C. Parametatal urethral cysts of the glans penis. Br J Urol 1990;65:101-103.
12. Yébenes M, Gallardo F, Iglesias M, Pujol RM. Lesiones quísticas escrotales

- lineales. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:68-70.
13. Cardoso R, Freitas JD, Reis JP, Tellechea O. Median raphe cyst of the penis. *Dermatol Online J* 2005;11:37.
 14. Dini M, Baroni G, Colafranceschi M. Median raphe cyst of the penis: a report of two cases with immunohistochemical investigation. *Am J Dermatopathol* 2001;23:320-324.
 15. Otsuka T, Ueda Y, Terauchi M, Kinoshita Y. Median raphe (parameatal) cysts of the penis. *J Urol* 1998;159:1918-1920.
 16. Mermet P. Congenital cysts of the genitoperineal raphe. *Rev Chir* 1895;15:382-435.
 17. Thompson T IM, Lantin PM. Parameatal cysts of the glans penis. *J Urol* 1956;76:753-755.
 18. Asarch RG, Golitz LE, Sausker WF, Kreye GM. Median raphe cysts of the penis. *Arch Dermatol* 1979;115:1084-1086.
 19. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Tumors and cysts of the epidermis. En: *Histopathology of the Skin*. (7th ed). Lever WF, Schaumburg-Lever G, eds. Philadelphia, J.B Lippincott, 1990:540-576.
 20. Scelwyn M. Median raphe cyst of the perineum presenting as a perianal polyp. *Pathology* 1996;28:201-202.
 21. Ortiz Reina S, Isaac A, García Solano J, Alcaraz Reverte JP, Santamaría Fernández O. Quistes del rafe medio. VIII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica- Octubre de 2006. *Actas Hispanoamericanas de Patología*. <http://conganat.cs.urjc.es> pág 1-8.
 22. Neff JH. Congenital canals and cysts of the genitoperineal raphe. *Am J Surg* 1936;31:308-315.

23. Johnson FP. The later development of the urethra in the male. *J Urol* 1920;4:447-502.
24. Copenhaver WM, Bunge RP, Bunge MB. *Bailey's Textbook of Histology*, 16th ed. Baltimore, Williams & Wilkins Co. 1971;545-546.
25. Hirsch EW. Urethral mucosa and glands, an anatomic and histologic study. *J Urol* 1926;15:293.
26. Herbut PA. *Urological Pathology*. Philadelphia, Lea & Febiger 1952:49-51.
27. Patten BM. *Human Embryology*. New York: The Blakiston Co. Inc 1953:604.
28. Hinman F. *The Principles and Practice of Urology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1935;166,403.
29. Wesson MB. Cysts of the prostate and urethra. *J Urol* 1925;13:605.
30. Johnson FP. Diverticula and cysts of the urethra. *J Urol* 1923;10:295.
31. Weller CG. Paraurethral cyst within the corpus cavernosum urethrae. *J Urol* 1956;76:94.
32. Monteagudo Sánchez B, Vázquez Blanco M, Paredes Suárez C, Suárez Amor O. Quiste del rafe medio. *Piel* 2005;20:257.
33. Otsuka T, Terauchi M. Cysts of the genito-perineal raphe: a study of 160 reported cases. *Jap J Plastic Reconstruct Surg* 1990;33:777-783.
34. Nagore E, Sánchez-Motilla JM, Febrer MI, Aliaga A. Median raphe cysts of the penis: a report of five cases. *Pediatr Dermatol* 1998;15:191-193.
35. Ravasse P, Petit T, Pasquier CJ. Perineal median raphe canal: a typical image. *Urology* 2002;59:136.
36. Golitz LE, Robin M. Median raphe canals of the penis. *Cutis* 1981;27:170-172.
37. López-Candel E, Roig Álvaro J, López-Candel J, Fernández Dozagarat S,

- Soler J, Hernández Bermejo JP, Vargas Vallejo J. Quistes del rafe medio perineal en la infancia. *An Esp Pediatr* 2000;52:395-397.
38. Laurenti C, De Dominicis C. A cyst in the penis of a child. *Br J Urol* 1978;50:213
 39. Pellicé i Vilalta C, Luelmo i Aguilar J. Quistes del rafe medio (prepucio y periné). Sucinta aportación. *Actas Urol Esp* 1997;21:803-805.
 40. Pastor Navarro H, Carrión López P, Martínez Ruíz J, et al. Quistes de rafe medio. Aportación de dos casos y revisión de la literatura. *Arch Esp Urol* 2009;62:585-589.
 41. Sharkey MJ, Grabski WJ, McCollough ML, Berger TG. Postcoital appearance of a median raphe cyst. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:273-274.
 42. Hara N, Kawaguchi M, Koike H, Takahashi K. Median raphe cyst in the scrotum, mimicking a serous borderline tumor, associated with cryptorchidism after orchiopexy. *Int J Urol* 2004;11:1150-1152.
 43. Shah SS, Varea EG, Farsaii A, Fernández R, Richardson C, Schutte H. Giant epidermoid cyst of penis. *Urology* 1979;14:389-391.
 44. Park HJ, Park NC, Park SW, Jern TK, Choi K-U. Penile epidermal inclusion cyst: a late complication of penile girth enhancement surgery. *J Sex Med* 2008;5:2238-2240.
 45. Bernfeld WK. Gonorrhea in the median raphe of the penis: case report and a survey of the literature. *Br J Vener Dis* 1961;37:210-213.
 46. Rupel E. Epidermal canals infected with gonococci. *Surg Gynecol Obstet* 1924;39:636-638.
 47. Ramon QD, Betlloch MI, Jimenez MA, Verdeguer Miralles JM, Botella Anton R, Castells Rodellas A. Gonococcal infection of the penile median

- raphe. *Int J Dermatol* 1987;26:242.
48. García Serrado D, Domínguez Hinarejos C, Martínez Verdú M, Serrano Durbá A, Estornell Moragues F, García Ibarra F. Quistes uretrales parametales. Tres nuevos casos pediátricos y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2007;31:61-63.
 49. Suárez Cuenca JA, Sánchez Garza M, Calderón Ferro F, Estrada Barbosa A. Parametatal cyst: presentation of two cases and a review of the literature. *Arch Esp Urol* 1998;51:716-718.
 50. Nishida H, Kashima K, Daa T, Yada N, Arakane M, Matsuda K, Kato A, Shimizu F, Yokoyama S. Pigmented median raphe cyst of the penis. *J Cutan Pathol* 2012; 39:808-810.
 51. Dehner LP, Yin H, Yost R. Median raphe cyst in the scrotum after orchiopexy. *Int J Urol* 2007;14:573-574.
 52. Lamb JH. Congenital epidermal canals of the penile raphe. *Arch Dermatol* 1943;47:74-79.
 53. Colmenero I, Sastre N, de Prada I, Hernández-Martín A. Quiste pigmentado del rafe medio escrotal en un niño. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:633-634.
 54. Shibagaki N, Ohtake N, Furue M. Spontaneous regression of congenital multiple median raphe cysts of the raphe scroti. *Br J Dermatol* 1996;134:376-378.
 55. Shiraki IW. Parametatal cysts of the glans penis: a report of 9 cases. *J Urol* 1975;114:544-548.
 56. Urahashi J, Hara H, Yamaguchi Z-I, Morishima T. Pigmented median raphe cyst of the penis. *Acta Derm Venereol* 2000;80:297-298.
 57. Krauel L, Tarrado X, García-Aparicio L, Lerena J, Suñol M, Rodó J, Ribó

- JM. Median raphe cysts of the perineum in children. *Urology* 2008;71:830-831.
58. Romaní J, Barnadas MA, Miralles J, Curell R, de Moragas JM. Median raphe cyst of the penis with ciliated cells. *J Cutan Pathol* 1995;22:378-381.
59. Menéndez López V, Funez R, Osman Agha G, López Almansa M, García E. Quistes del rafe medio. *Actas Urol Esp* 1997;21:800-802.
60. Aceñero MJ, García-González J. Median raphe cyst with ciliated cells: report of a case. *Am J Dermatopathol*. 2003;25:175-176.
61. Jenkins JR, Morgan MB. Dermal cysts: a dermatopathological perspective and histological reappraisal. *J Cutan Pathol* 2007;34:815-829.
62. Hayashi T, Tsuda N, Shimada O, Kishikawa M, Iseki M, Nishimura N, Taniguchi K, Saito Y. A clinicopathologic study of tumors and tumor-like lesions of the penis. *Acta Pathol Jpn* 1990;40:343-351.
63. Anani P, Leu G, Delacrétaz J. Perianal cloacogenic cyst. *Dermatologica* 1983;166:104-106.
64. Sowmini CN, Vijayalakshmi K, Chellamuthiah C, et al. Infections of the median raphe of the penis. *Br J Vener Dis* 1973;49 469-474.
65. LaCarrubba F, Tedeschi A, Francesconi L, Micali G. Canal versus cysts of the penile median raphe: advancing diagnostic methods using videodermatoscopy. *Pediatr Dermatol* 2010;27:667-669.
66. Masessa JM, Schwartz RA, Lambert WC. Bowenoid papulosis in a penile epidermal inclusion cyst. *Br J Dermatol* 1987;116:237-239.
67. Dobos EI, Downing SW, Ashe SMP. Primary carcinoma originating in the Littre glands. *Cancer* 1954;7:539.
68. Shivaji R, Sunwasa R. Adenocarcinoma of penis. *Indian J Surg* 1967;24:339.

69. Sacks SA, Waisman J, Appelbaum HB, Lake P, Goodwin WE. Urethral adenocarcinoma (possibly originating in the glands of Littre). *J Urol* 1975;113:50.
70. Rattan J, Rattan S, Gupta DK. Epidermoid cyst of the penis with extension into the pelvis. *J Urol* 1997;158:593-594.
71. LeVasseur JG, Perry VE. Perineal median raphe cyst. *Pediatr Dermatol* 1997;14:391-392.
72. Grauer RC, Burt JC. Unusual location of glomus tumor. *JAMA* 1939;112:1806.
73. Ackerman AB, Kornberg R. Pearly penile papules: acral angiofibromas. *Arch Dermatol* 1973;108:673-675.
74. Zalla JO, Perry HO. An unusual case of syringoma. *Arch Dermatol* 1971;103:215.
75. Hashem M, El-Etriby A, Gergis SM. Tumours of the penis. Report on eleven cases and review of the literature. *J Egypt Med Ass* 1957;40:647.
76. Cubenstein M, Wolff SM. Penile nodules as a major manifestation of subacute angiitis. *Arch Intern Med* 1964;114:449.
77. Ayres S, Mihan R. Molluscum contagiosum of the glans penis. *Arch Dermatol* 1964;89:465.
78. Rowe L, Cantwell AR. Subcutaneous granulomas of the penis. *Arch Dermatol* 1967;95:658.
79. Nickel WR, Plumb RL. Nonvenereal sclerosing lymphangiitis of the penis. *Arch Dermatol* 1962;86:761.
80. Parsons RW. A case of keloid of the penis. *Plast Reconstr Surg* 1966;37:431.
81. Little JS Jr, Keating MA, Rink RC. Median raphe cyst of the genitalia. *J Urol*

- 1992;148:1872-1873.
82. Oka M, Nakashima K, Sakoda RB. Congenital parameatal urethral cyst in the male. *J Urol* 1978;50:340-341.
 83. Sagar J, Sagar B, Patel AF, Shak DK. Ciliated median raphe cyst of perineum presenting as perianal polyp: a case report with immunohistochemical study, review of literature, and pathogenesis. *Scientific World Journal* 2006;6:2339-2344.
 84. Yoshimoto S, Ichinose M, Udagawa A, Matsumoto H, Shimizu S, Danino AM. Case of a rapidly growing blue-purple median raphe cyst of the penis. *Ann Plast Surg* 2002;48:108-109.
 85. Yoshida K, Nakame Y, Negishi T. Parameatal urethral cysts. *Urology* 1985;26:490-491.
 86. Claudy AL, Dutoit M, Boucheron S. Epidermal and urethroid penile cyst. *Acta Derm Venereol* 1991;71:61-62.
 87. Koga K, Yoshida Y, Koga M, Takeshita M, Nakayama J. Median raphe cyst with ciliated cells of the penis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:542-543.
 88. Park CO, Chun EY, Lee JH. Median raphe cyst on the scrotum and perineum. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:S114-115.
 89. De Mendonça RR, Silva li JL, Wroclawski ML, Sakuramoto PK, Pompeo AC. Muroid cyst of the penis: case report and literature review. *Can Urol Assoc J* 2010;4:155-157.
 90. Ohnishi T, Watanabe S. Immunohistochemical analysis of human milk fat globulin 1 and cytokeratin expression in median raphe cyst of the penis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:88-92.
 91. Hitti IF, Vuletin JC, Rapuano J. Giant median raphe cyst of the penis with

- diffuse melanosis of its epithelial lining. *Urol Int* 1989;44:121-124.
92. Rawles ME. Origin of melanophores and their role in development of color patterns in vertebrates. *Physiol Rev* 1948;28:383.
 93. Huang A, Palmer LS, Levitt SB. Epidermoid cyst of the scrotum extending into the true pelvis. *Urology* 1999;54:561.
 94. Oshin DR, Bowles WT. Congenital cysts and canals of the scrotal and perineal raphe. *J Urol* 1962;88:406.
 95. Otsuka Y, Etoh K. A case of median raphe cyst of the penis with decapitation secretion. *Nishinihon J Urol* 1991;53:48.
 96. Suwa M, Takeda M, Bilim V, Takahashi K. Epidermoid cyst of the penis: a case report and review of the literature. *Int J Urol* 2000;7:431-433.
 97. Shin S, Seung Kyung H, Do Young K. A case of multiple canaliform median raphe cysts showing a mixed type lining of epithelium: a case report and review of the literature. *Ann Dermatol* 2016;8:398-399.
 98. Shao IH, Chen TD, Shao HT, Chen HW. Male median raphe cysts: Serial retrospective analysis and histopathological classification. *Diagn Pathol* 2012;7:121.
 99. Willis HL, Snow BW, Cartwright PC, Wallis MC, Oottamasathien S, DeVries C. Parameatal urethral cysts in prepubertal males. *J Urol* 2011;185:1042-1045.
 100. Ramaekers F, Huysmans A, Schaart G, Moesker O, Vooijs P. Tissue distribution of keratin 7 as monitored by a monoclonal antibody. *Exp Cell Res* 1987;170:235-249.
 101. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Inmunohistoquímica en Dermatopatología: Revisión de los Anticuerpos utilizados con mayor

- frecuencia (Parte I). *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:99-127.
102. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Inmunohistoquímica en Dermatopatología: Revisión de los Anticuerpos utilizados con mayor frecuencia (Parte II). *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:181-203.
 103. Cid Mouteira P, Ortíz Rey JA, Antón Badiola I, San Miguel Fraile P, Álvarez Álvarez C, Zungri Telo E, de la Fuente Buceta A. Expresión coordinada de citoqueratinas 7 y 20 en el carcinoma transicional de vejiga: utilidad diagnóstica. *Actas Urol Esp* 2002;26:279-284.
 104. Campbell F, Herrington CS. Application of cytokeratin 7 and 20 immunohistochemistry to diagnostic pathology. *Curr Diagn Pathol* 2001;7:113-122.
 105. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11-24.
 106. Parker DC, Folpe AL, Bell J, et al. Potential utility of uroplakin III, thrombomodulin, high molecular weight cytokeratin, and cytokeratin 20 in noninvasive, invasive, and metastatic urothelial (transitional cell) carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1-10.
 107. Kaufmann O, Volmerig J, Dietel M. Uroplakin III is a highly specific and moderately sensitive immunohistochemical marker for primary and metastatic urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2000;113:683-687.
 108. Ordóñez NG. Value of GATA3 immunostaining in tumor diagnosis: a review. *Adv Anat Pathol* 2013;20:352-360.
 109. Higgins JPT, Kaygusuz G, Wang L, et al. Placental S100 (S100P) and GATA3: Markers for transitional epithelium and urothelial carcinoma

- discovered by complementary DNA microarray. *Am J Surg Pathol* 2007;31:673-680.
110. Esheba GE, Longacre TA, Atkins KA, Higgins JP. Expression of the urothelial differentiation markers GATA3 and Placental S100 (S100P) in female genital tract transitional cell proliferations. *Am J Surg Pathol* 2009;33:347-353.
 111. Chang A, Amin A, Gabrielson E, Illei P, Roden RB, Sharma R, Epstein JI. Utility of GATA3 immunohistochemistry in differentiating urothelial carcinoma from prostate adenocarcinoma and squamous cell carcinomas of the uterine cervix, anus and lung. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1472-1476.
 112. Haiyan L, Jianhui S, Wilkerson ML, Fan L. Immunohistochemical evaluation of GATA3 expression in tumors and normal tissues. A useful immunomarker for breast and urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2012; 138:57-64.
 113. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, et al. GATA 3-a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology-a systematic analysis of 2500 epithelial and non-epithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 2014;38:13-22.
 114. Miyamoto H, Izumi K, Yao JL, et al. GATA binding protein 3 is down-regulated in bladder cancer yet strong expression is an independent predictor of poor prognosis in invasive tumor. *Hum Pathol* 2012;43:2033-2040.
 115. Mertens RB, de Peralta-Venturina MN, Balzer BL, Frishberg DP. GATA 3 expression in normal skin and in benign and malignant epidermal and cutaneous adnexal neoplasms. *Am J Dermatopathol* 2015;37:885-891.
 116. Patient RK, McGhee JD. The GATA family (vertebrates and invertebrates). *Curr Opin Genet Dev* 2002;12:416-422.
 117. Hosoya T, Maillard I, Engel JD. From the cradle to the grave: activities of

- GATA-3 throughout T cell development and differentiation. *Immunol Rev* 2010;238:110-125.
118. Asselin-Labat ML, Sutherland KD, Barker H, et al. Gata-3 is an essential regulator of mammary-gland morphogenesis and luminal-cell differentiation. *Nat Cell Biol* 2007;9:201-209.
 119. Grote D, Souabni A, Busslinger M, Bouchard M. Pax2/8-regulated Gata3 expression is necessary for morphogenesis and guidance of the nephric duct in the developing kidney. *Development* 2006;133:53-61.
 120. Kouros-Mehr H, Slorach EM, Sternlicht MD, Werb Z. GATA-3 maintains the differentiation of the luminal cell fate in the mammary gland. *Cell* 2006;127:1041-1055.
 121. Hoch RV, Thompson DA, Baker RJ, Weigel RJ. GATA-3 is expressed in association with estrogen receptor in breast cancer. *Int J Cancer* 1999;84:122-128.
 122. Fang SH, Chen Y, Weigel RJ. GATA-3 as a marker of hormone response in breast cancer. *J Surg Res* 2009;157:290-295.
 123. Miyamoto H, Zheng Y, Izumi K. Nuclear hormone receptor signals as new therapeutic targets for urothelial carcinoma. *Curr Cancer Drug Tar* 2012;12:14-22.
 124. Bilous RW, Murty G, Parkinson DB et al. Brief report: autosomal dominant familial hypoparathyroidism, sensori-neural deafness and renal dysplasia. *N Engl J Med* 1992;327:1069-1074.
 125. Hasegawa T, Hasegawa Y, Aso T et al. HDR syndrome (Hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) associated with del (10)(p13). *Am J Med Genet* 1997;73:416-418.

126. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, et al. GATA3 haploinsufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 2000;406:419-422.
127. Oosterwegel M, Timmerman J, Leiden J et al. Expression of GATA3 during lymphocyte differentiation and mouse embryogenesis. *Dev Immunol* 1992;3:1-11.
128. George KM, Leonard MW, Roth ME, et al. Embryonic expression and cloning of the murine GATA3 gene. *Development* 1994;120:2673-2686.
129. Labastie MC, Catala M, Gregoire JM, et al. The GATA 3 gene is expressed during human kidney embryogenesis. *Kidney Int* 1995;47:1597-1603.
130. Simon MC. Gotta have GATA. *Nat Genet* 1995;11:9-11.
131. Rivolta MN, Holley MC. GATA3 is downregulated during hair cell differentiation in the mouse cochlea. *J Neurocytol* 1998;27:637-647.
132. Debacker C, Catala M, Labastie MC. Embryonic expression of the human GATA3 gene. *Mech Dev* 1999;85:183-187.
133. Orkin SH. GATA-binding transcription factors in hematopoietic cells. *Blood* 1992;80:575-581.
134. Chou J, Provot S, Werb Z. GATA3 in development and cancer differentiation: cells GATA have it; *J Cell Physiol* 2010;222:42-49.
135. Zheng R., Blobel GA. GATA transcription factors and cancer. *Genes Cancer* 2010;1:1178-1188.
136. Yagi R, Zhu J, Paul WE. An updated view on transcription factor GATA3 mediated regulation of Th1 and Th2 cell differentiation. *Int Immunol* 2011;23:415-420.
137. Grigorieva IV, Thakker RV. Transcription factors in parathyroid development: lessons from hypoparathyroid disorders. *Ann NY Acad Sci* 2011;1237:24-38.

138. Tsarovina K, Pattyn A, Stubbusch J, et al. Essential role of GATA transcription factors in sympathetic neuron development. *Development* 2004;131:4775-4786.
139. Kaufman CK, Zhou P, Pasolli HA, et al. GATA-3: an unexpected regulator of cell lineage determination in skin. *Genes Dev* 2003;17:2108-2122.
140. Kurek D, Garinis GA, van Doorninck JH, et al. Transcriptome and phenotypic analysis reveals Gata3 -dependent signaling pathways in murine hair follicles. *Development* 2007;134:261-272.
141. Sellheyer K, Krah D. Expression pattern of GATA-3 in embryonic and fetal human skin suggests a role in epidermal and follicular morphogenesis. *J Cutan Pathol* 2010;37:357-361.
142. Schwartz LE, Begum S, Westra WH, et al. GATA3 immunohistochemical expression in salivary gland neoplasms. *Head Neck Pathol* 2013;7:311-315.
143. Nonaka D, Wang BY, Edmondson D, et al. A study of Gata3 and Phox 2b expression in tumors of the autonomic nervous system. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1236-1241.
144. So JS, Epstein JI. GATA3 expression in paragangliomas: a pitfall potentially leading to misdiagnosis of urothelial carcinoma. *Mod Pathol* 2013;26:1365-1370.
145. Lee JJ, Mochel MC, Piris A, et al. P40 exhibits better specificity than p63 in distinguishing primary skin adnexal carcinomas from cutaneous metastases. *Hum Pathol* 2014;45:1078-1083.
146. Piris A, Peng Y, Boussahmain C, et al. Cutaneous and mammary apocrine carcinomas have different immunoprofiles. *Hum Pathol* 2014;45:320-326.
147. Deftereos G, Uchin JM, Silverman JF, et al. GATA 3 immunohistochemistry

- expression in primary cutaneous tumors and breast carcinomas metastatic to the skin. *Mod Pathol* 2014(suppl 2):133A.
148. Tilson MP, Illei PB, Argani P, et al. The utility of GATA 3 in distinguishing breast ductal carcinoma from skin adnexal neoplasms. *Mod Pathol* 2014; 27(suppl 2):143A.
 149. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, et al, eds. World Health Organization Classification of Tumours. *Pathology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon , France; IARC Press, 2006.
 150. Chikh A, Sayan E, Thibaut S, et al. Expression of GATA 3 in epidermis and hair follicle: relationship to p63. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;361:1-6.
 151. Rácz E, Kurek D, Kant M, et al. GATA 3 expression is decreased in psoriasis and during epidermal regeneration; induction by narrow band UVB and IL-4. *PLoS One* 2011;6:e19806.
 152. Home P, Ray S, Dutta D, et al. GATA3 is selectively expressed in the trophectoderm of peri-implantation embryo and directly regulates CDX2 gene expression. *J Biol Chem* 2009;284:28729-28737.
 153. Ralston A, Cox BJ, Nishioka N, et al. Gata 3 regulates trophoblast development downstream of Tead4 and in parallel to CDX2. *Development* 2010;137:395-403.
 154. Song H, Suehiro J, Kanki Y, et al. Critical role for GATA 3 in mediating Tie2 expression and function in large vessel endothelial cells. *J Biol Chem* 2009;284:29109-29124.
 155. Baldew IM. Parameatal urethral cysts in newborn females. *Br J Urol* 1984;56:338.

156. Vecchioli Scaldazza C. Acute urinary retention in a young woman by paraurethral cyst. *Arch Ital Urol Andro* 2006;78:27-28.
157. Kazakov DV, Kacerovska D, McKee PH. Site-specific adnexal neoplasms, mimics thereof and related conditions: lesions of the penis. En: *Cutaneous Adnexal Tumors*. Philadelphia. PA, Lippincott Williams&Wilkins, 2012. 497-499.
158. Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho FM. Quistes cutáneo-mucosos. En: *Manual de Dermatología*. Grupo Aula Médica. 2010;1100.